การเฝ้าระวังการระบาดของเชื้อเอชไอวีดื้อยาในประเทศไทย 2553

Surveillance of HIV-1 Antiretroviral Drug Resistant Strains in Thailand in 2010

โดย

นายสุรพล เกาะเรียนอุดม

ขอประเมินเพื่อแต่งตั้งให้ดำรงตำแหน่ง
ตำแหน่งนักวิชาการสาธารณสุขเชี่ยวชาญ (ด้านส่งเสริมพัฒนา)
ตำแหน่งเลขที่ 3582 กองโรคเอดส์และโรคติดต่อทางเพศสัมพันธ์
กรมควบคุมโรค กระทรวงสาธารณสุข

กิตติกรรมประกาศ

ผู้ศึกษาขอขอบคุณผู้ช่วยศาสตราจารย์ศักดิ์ชัย เดชตรัยรัตน์ คณะเทคนิคการแพทย์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่ ที่ได้ให้คำแนะนำและสนับสนุนการตรวจทางห้องปฏิบัติการ และขอขอบคุณเจ้าหน้าที่โรงพยาบาลเชียงรายประชานุเคราะห์ จังหวัดเชียงราย โรงพยาบาลนครพิงค์ จังหวัดเชียงใหม่ โรงพยาบาลน่าน จังหวัดน่าน โงพยาบาลพะเยา จังหวัดพะเยา โรงพยาบาลตาก จังหวัดตาก โรงพยาบาลพุทธชินราช จังหวัดพิษณุโลก โรงพยาบาลสุโขทัย จังหวัดสุโขทัย โรงพยาบาลมหาราชนครราชสีมา จังหวัดนครราชสีมา โรงพยาบาลสุรินทร์ จังหวัดสุรินทร์ โรงพยาบาลมหารสารคาม จังหวัดมหาสารคาม โรงพยาบาลยโสธร จังหวัดยโสธร โรงพยาบาลเลย จังหวัดเลย โรงพยาบาลศรีสะเกษ จังหวัดศรีสะเกษ โรงพยาบาลสรรพสิทธิประสงค์ จังหวัดอุบลราชธานี โรงพยาบาลพระปกเกล้า จังหวัดจันทบุรี โรงพยาบาลมหาราชนครศรีธรรมราช จังหวัดนครศรีธรรมราช โรงพยาบาลพัทลุล จังหวัดพัทลุง และโรงพยาบาลหาดใหญ่ จังหวัดสงขลา ที่ช่วยในการเก็บข้อมูล ทำให้การศึกษาครั้งนี้ประสบผลสำเร็จลุล่วงไปด้วยดี

ชื่อเรื่อง การเฝ้าระวังการระบาดของเชื้อเอชไอวีดื้อยาในประเทศไทย 2553
Surveillance of HIV-1 Antiretroviral Drug Resistant Strains in Thailand in 2010

ผู้วิจัย นายสุรพล เกาะเรียนอุดม สำนักโรคเอดส์ วัณโรคและโรคติดต่อทางเพศสัมพันธ์

บทคัดย่อ

การเฝ้าระวังการระบาดของเชื้อเอชไอวีดื้อยาในการศึกษาครั้งนี้ ได้ศึกษาจากกลุ่มผู้ป่วยเอดส์/ผู้ติดเชื้อเอชไอวี ที่กินยาต้านไวรัสนานมากกว่า 6 เดือน และ ที่ไม่ได้กินยาต้านไวรัส จาก 18 จังหวัด จากทุกภาคของประเทศไทย รวมทั้งสิ้น 493 ราย ผู้ป่วยที่กินยาต้านไวรัสส่วนใหญ่กินยาสูตร GPO-VIR ร้อยละ 49.0 เมื่อทำการตรวจหาปริมาณไวรัสในตัวอย่างพลาสมาของผู้ป่วยเอดส์/ผู้ติดเชื้อเอชไอวี 493 ราย พบว่า ผู้ป่วยที่กินยาต้านไวรัส 7 ราย และผู้ป่วยที่ไม่ได้กินยาต้านไวรัส 160 ราย มีปริมาณไวรัสในพลาสมา > 1,000 copies/ml และตรวจหาการดื้อยาต้านไวรัสต่อไป ในกลุ่มผู้ป่วยที่กินยาต้านไวรัส 6 ราย ตรวจพบการดื้อยาต้านไวรัสในกลุ่ม NRTIs เฉพาะต่อยา 3TC (และ FTC) จำนวน 4 ราย ส่วนการดื้อยาต้านไวรัสในกลุ่ม NNRTIs พบการดื้อต่อยา NVP 6 ราย และ EFV 2 ราย แต่ตรวจไม่พบการดื้อยาต้านไวรัสในกลุ่ม PIs ในกลุ่มผู้ป่วยที่ไม่ได้กินยาต้านไวรัส มี 8 ราย ที่ตรวจไม่พบการดื้อยาต้านไวรัสในกลุ่ม NRTIs แต่พบการดื้อยาต้านไวรัสในกลุ่ม NNRTIs 5 ราย โดยดื้อต่อยา NVP 5 ราย และ EFV 2 ราย และตรวจพบการดื้อยาต้านไวรัสในกลุ่ม PIs ในผู้ป่วย 3 ราย โดยดื้อต่อยา IDV และ APV/FPV การเฝ้าระวังการระบาดของเชื้อเอชไอวีดื้อยาต้านไวรัสครั้งนี้ พบว่ากลุ่มผู้ป่วยเอดส์/ผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่รักษาด้วยยาต้านไวรัสมีอัตราการดื้อต่อยาต้านไวรัสกลุ่ม NRTIs และ/หรือ NNRTIs เฉลี่ย ร้อยละ 2.0 (6/292) โดยกลุ่มผู้ป่วยที่กินยาต้านไวรัสนาน > 6 เดือน - 1 ปี มีอัตราการดื้อยาต้านไวรัสสูงสุด ร้อยละ 3.4 (2/58) สำหรับกลุ่มผู้ป่วยที่ไม่ได้รักษาด้วยยาต้านไวรัส พบอัตราการดื้อต่อยาต้านไวรัสสูง ร้อยละ 4.3 (8/183) โดยมีการดื้อต่อยาต้านไวรัสในกลุ่ม NRTIs หรือ PIs และโดยรวมแล้วกลุ่มผู้ป่วยเอดส์/ผู้ติดเชื้อเอชไอวีทั้งหมด ตรวจพบอัตราการดื้อยาต้านไวรัสเฉลี่ย ร้อยละ 2.9 (14/475)

Abstract

In this study, surveillance of HIV-1 antiretrovral drug resistance was conducted on 493 cases of both AIDS/HIV infected patients who received ARV drug treatment for more than 6 months and also ARVnaive patients from 18 provinces in all parts of Thailand. Most of patients recieving ARV were treated with GPO-VIR (49.0%). All plasma samples of 493 patients were assessed for viral load level and 7 ARVtreated patients and 160 ARV-naïve patients had viral load > 1,000 copies/ml that were further analyzed for HIV-1 antiretrovral drug resistance by genotyping assay. In ARV treated group, NRTI drug resistant mutation that associated with resistance to 3TC (and FTC) was found in 4 of 6 patients who having HIV drug resistance. For NNRTI drug resistance, resistance to NVP and EFV were found in 6 and 2 patients respectively. PIs-associated mutations were also found in all 8 ARV treated patients but no one was resistant to PIs. In ARV-naive group, no NRTI drug resistance was found in all 8 patients but 5 patients showed NNRTI drug resistance

with resistance to NVP and EFV in 5 and 2 patients respectively. PIs-associated mutations were also found in 3 ARV-na?ve patients with resistant to IDV and APV/FPV. In conclusion, the percentage of ARV drug (NRTIs and/or NNRTIs) resistance was 2.0% (6/292) in ARV treated group, with maximum rate of 3.4% (2/58) in patients treated for more than 6 months to 1 year. In ARV-na?ve group, however, 4.3% (8/183) of ARV drug (NNRTIs or PIs) resistance were found. The overall rate of HIV drug resistance in all AIDS/HIV infected patients was 2.9% (14/475) in this study.

สารบัญ

	หน้า
กิตติกรรมประกาศ	ก
บทคัดย่อ	ข
สารบัญตาราง	จ
บทที่ 1.....บทนำ	1
ความเปนมาและความสำคัญของการศึกษา	1
วัตถุประสงค์	3
ขอบเขตของโครงการ	3
ทฤษฎีหรือกรอบแนวความคิด	3
ประโยชน์ที่จะได้รับจากการวิจัย	3
บทที่ 2....เอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง	4
การรักษาด้วยยาต้านไวรัสเอชไอวี	4
ยาต้านไวรัสเอชไอวี	5
การตรวจวินิจฉัยเชื้อเอชไอวีที่ดื้อต่อยาต้านไวรัส	5
งานวิจัยที่เกี่ยวข้อง	7
บทที่ 3....วัสดุและวิธีการศึกษา	10
ประชากรและกลุมตัวอยาง	10
เก็บรวบรวมข้อมูล	10
การเก็บตัวอย่างเลือดและวิธีส่ง	10
ขั้นตอนการตรวจทางห้องปฏิบัติการ	11
การวิเคราะห์ข้อมูล	11
บทที่ 4.....ผลการศึกษา	12
1. จำนวนและข้อมูลทั่วไปของผู้ติดเชื้อเอชไอวีและผู้ป่วยเอดส์	12
2. ผลการตรวจหาปริมาณไวรัส	13
3. ผลการตรวจหาตำแหน่งการกลายพันธุ์และการดื้อยาต้านไวรัส	13
บทที่ 5....สรุปผลและวิจารณ์	17
เอกสารอ้างอิง	19
ภาคผนวก	
แบบเก็บข้อมูลการเฝ้าระวังการดื้อยาในผู้ติดเชื้อเอชไอวีและผู้ป่วยเอดส์	25

สารบัญตาราง

หน้า

ตารางที่ 1 สรุปข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วยเอดส์/ผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่รักษาด้วยยาต้านไวรัส และระยะเวลาที่กินยาต้านไวรัสและผู้ป่วยที่ไม่ได้รักษาด้วยยาต้านไวรัส 12

ตารางที่ 2. ผลการตรวจหาปริมาณไวรัสของผู้ป่วยเอดส์/ผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่รักษาด้วยยาต้านไวรัส และไม่ได้รักษา จำแนกตามระยะเวลาการกินยาต้านไวรัส และปริมาณเซลล์ CD4 13

ตารางที่ 3 ตำแหน่งการกลายพันธุ์บนยีน Reverse transcriptase (RT) และ Protease (PR) ที่ทำให้เกิดการดื้อยาต้านไวรัสที่พบในผู้ป่วยเอดส์/ผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่กินยาต้านไวรัส 6 ราย (DR1-DR6) และผู้ป่วยที่ไม่ได้กินยาต้านไวรัส 8 ราย (DR7-DR14) ที่มีปริมาณไวรัส > 1,000 copies/ml 14

ตารางที่ 4 ผลการตรวจหาการดื้อต่อยาต้านไวรัสใน ก. กลุ่ม NRTIs และ NNRTIs และ ข. กลุ่ม PIs ในผู้ป่วยเอดส์/ผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่กินยาต้านไวรัส 6 ราย และที่ไม่ได้กินยาต้านไวรัส 8 ราย ที่มีปริมาณไวรัส > 1,000 copies/ml 15

ตารางที่ 5 สรุปผลการตรวจหาการดื้อต่อยาต้านไวรัสแต่ละกลุ่ม ในผู้ป่วยเอดส์/ผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่ได้รับการรักษา 7 รายและที่ไม่ได้รับการรักษา 160 ราย ที่มีปริมาณไวรัส > 1,000 copies/ml 15

ตารางที่ 6 จำนวนและค่าร้อยละของผู้ป่วยเอดส์/ผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่ตรวจพบการดื้อยาต้านไวรัส เมื่อจำแนกกลุ่มผู้ป่วยตามระยะเวลาการกินยาต้านไวรัส หรือไม่ได้กินยาต้านไวรัส 16

บทที่ 1
บทนำ

ความเปนมาและความสำคัญของการศึกษา

โรคติดเชื้อไวรัสเอชไอวี (Human Immunodeficiency Virus (HIV)) และโรคเอดส์เป็นปัญหาสาธารณสุขที่สำคัญของประเทศไทย โดยเป็นสาเหตุสำคัญของการป่วยและการตายของประชากรอายุ 20 ถึง 50 ปี ซึ่งเป็นประชากรที่อยู่ในวัยทำงานและเป็นกำลังสำคัญของประเทศ การคาดประมาณผู้ติดเชื้อเอดส์และผู้ป่วยเอดส์ในประเทศไทย โดยคณะผู้เชี่ยวชาญ Thai Working Group และทีม A2 (The Asian Epidemic Model (AEM) Projection for HIV/AIDS in Thailand: 2005-2025) ได้คาดประมาณตัวเลขผู้ติดเชื้อเอดส์และผู้ป่วยเอดส์ ในปี พ.ศ.2553 คาดว่าจะมีผู้ใหญ่ที่ติดเชื้อเอดส์สะสมประมาณ 1,138,020 ราย เป็นผู้ใหญ่ที่เสียชีวิตจากโรคเอดส์ประมาณ 641,633 ราย เป็นผู้ใหญ่ที่ติดเชื้อและผู้ป่วยเอดส์ที่ยังมีชีวิตอยู่ประมาณ 499,324 ราย และคาดว่าจะมีผู้ใหญ่ที่ติดเชื้อเอชไอวีรายใหม่ 10,853 ราย และจากรายงานสถานการณผู้ป่วยเอดส์และผู้ติดเชื้อที่มีอาการในประเทศไทยล่าสุด (31สิงหาคม 2553) สำนักระบาดวิทยารายงานว่ามีจำนวนผู้ป่วยเอดส์ทั้งสิ้น จำนวน 368,921 ราย เสียชีวิตแล้วจำนวน 97,694 ราย แนวโน้มของผู้ป่วยเอดส์ และผู้ที่เสียชีวิตด้วยโรคเอดส์ลดลงกว่าในอดีตที่ผ่านมา เนื่องจากการรักษาผู้ป่วยเอดส์ด้วยยาต้านไวรัสทำให้ผู้ป่วยมีชีวิตที่ยืนยาวและมีคุณภาพชีวิตที่ดีขึ้น จึงทำให้มีผู้ป่วยเอดส์และผู้เสียชีวิตจากโรคเอดส์ลดลงกว่าในอดีต[1]

โรคเอดส์เป็นโรคเรื้อรังที่แม้ว่าจะไม่สามารถรักษาให้หายขาดได้แต่สามารถควบคุมการดำเนินโรคได้ ด้วยการใช้ยาต้านไวรัสที่มีประสิทธิภาพสูง (Highly active anti-retroviral therapy; HAART) ซึ่งมีการใช้ยาหลายตัวร่วมกันในการรักษาเพื่อลดการดื้อยาของเชื้อไวรัสและเพื่อเพิ่มประสิทธิภาพในการรักษาโรค[2] ร่วมกับการปฏิบัติตัวที่ถูกต้องของผู้ป่วย ผู้ติดเชื้อเอชไอวี/ผู้ป่วยเอดส์ต้องได้รับยาต้านไวรัสอย่างสม่ำเสมอไปตลอดชีวิต เพื่อควบคุมระดับไวรัสในร่างกายให้อยู่ในระดับต่ำ การใช้ยาต้านไวรัสเอดส์ในปัจจุบันมีผลต่อผู้ป่วยติดเชื้อเอดส์อย่างมหาศาล ทำให้ผู้ป่วยเสียชีวิตน้อยลง เจ็บป่วยลดลง สามารถกลับมาใช้ชีวิตใกล้เคียงกับคนปกติได้ อย่างไรก็ตามข้อมูลที่มีอยู่ในปัจจุบันผู้ป่วยไม่สามารถหยุดยาต้านไวรัสได้ และต้องรับประทานตลอดไป เนื่องจากเชื้อไวรัสเอชไอวีมีความสามารถที่ก่อให้เกิดการดื้อยาได้ง่าย เพราะเชื้อแบ่งตัวจำนวนมหาศาลในแต่ละวัน และเชื้อมีโอกาสกลายพันธุ์สูงในการแบ่งตัวแต่ละครั้ง หากเมื่อใดก็ตามที่ผู้ป่วยกินยาไม่สม่ำเสมอ หรือกินยาเพียงบางตัว ไวรัสจะเริ่มมีการแบ่งตัวทันทีและพร้อมที่จะกลายพันธุ์และเกิดการดื้อยาได้โดยง่าย ดังนั้นการดื้อยาเกิดขึ้นได้ 2 ลักษณะ คือ โดยธรรมชาติไวรัสจะมีการกลายพันธุ์อยู่แล้ว (ทั้งจากการผสมข้ามสายพันธุ์และทั้งการกลายพันธุ์จากการเพิ่มจำนวน) บางครั้งการกลายพันธุ์ทำให้เกิดการดื้อยาทั้ง ๆ ที่ไม่เคยสัมผัสกับยานั้นมาก่อน และในการรักษาด้วยยาต้านไวรัสหากได้รับยาไม่ถูกต้องอาจทำให้ไวรัสที่เหลือรอดจากการสัมผัสกับยาเกิดการกลายพันธุ์ทำให้ดื้อยา นี่คือสาเหตุว่าทำไมจึงต้องทานยาติดต่อกันจนหมดถึงแม้ว่าอาการจะหายดีแล้ว เพื่อให้มั่นใจว่าเชื้อนั้นได้ถูกกำจัดไปจนหมดแล้วหรือเหลือน้อยมากที่จะเกิดโอกาสดื้อยาต่อไป

เนื่องจากปัจจุบันแม้การติดเชื้อในเด็กจะลดลง จากการป้องกันการติดเชื้อจากแม่สู่ลูกที่ได้ผล แต่การติดเชื้อในวัยรุ่นและในชายที่มีเพศสัมพันธ์กับชายหรือในกลุ่มใช้ยาเสพติดเข้าเส้นกลับสูงขึ้นไม่ลดลง ทำให้มีจำนวนผู้ป่วยเอชไอวีเพิ่มมากขึ้น รัฐบาลได้จัดให้มีการเข้าถึงยาต้านไวรัสมากขึ้นจึงมีการใช้ยาต้านไวรัสได้อย่างแพร่หลาย ทำให้เกิดการดื้อยาต้านไวรัสตามมามากขึ้น[3] ในประเทศไทยเริ่มมีการตรวจการดื้อยาต้านไวรัสเอชไอวีและมีการรายงานการดื้อยาตั้งแต่ช่วงปี 2540 โดยในช่วงแรกนี้มีการตรวจเลือดผู้ติดเชื้อที่ได้รับยาแต่ระดับไวรัสในกระแส

เลือดไม่ลดลง (ดื้อยา) พบว่าผู้ติดเชื้อมีการดื้อยาต้านไวรัสกลุ่มเอ็นอาร์ทีไอ ส่วนมากดื้อยาลามิวูดีน (Lamivudine) และ ยา AZT (Zidovudine) และยังไม่พบการดื้อยากลุ่มเอ็นเอ็นอาร์ทีไอและกลุ่มพีไอ[4] นอกจากนี้ในช่วงเวลาเดียวกัน มีการศึกษาการใช้ยาต้านไวรัสในสตรีตั้งครรภ์ที่ติดเชื้อเอชไอวี โดยมีวัตถุประสงค์เพื่อให้ยาไปลดปริมาณไวรัสในกระแสเลือดซึ่งจะช่วยลดโอกาส การถ่ายทอดเชื้อจากแม่ไปสู่ทารกในครรภ์ โดยการศึกษานี้คัดเลือกสตรีตั้งครรภ์ที่ติดเชื้อเอชไอวีที่ไม่เคยได้รับยา ต้านไวรัสใดมาก่อนเข้าร่วมโครงการ จากนั้นตรวจเลือดเพื่อดูว่าเชื้อมีการดื้อยาใดหรือไม่ พบว่าผู้ร่วมโครงการทุกคนไม่มีเชื้อที่ดื้อต่อยาใด จากนั้นจึงเริ่มให้ยาต้านไวรัสสเตวูดีนร่วมกับยา AZT เมื่ออายุครรภ์ 34 สัปดาห์ และตรวจดูการดื้อยาอีกครั้งภายหลังจากคลอดแล้ว 6 สัปดาห์ พบว่ายังไม่เกิดการดื้อยาต้านไวรัส การศึกษานี้ชี้ให้เห็นว่าในช่วงปี 2540 ยังไม่พบการดื้อยาต้านไวรัสมากนัก โดยเฉพาะในผู้ติดเชื้อที่ไม่เคยได้รับยาต้านไวรัสมาก่อนมักไม่พบเชื้อดื้อยา ยาจึงออกฤทธิ์ได้ผลดีและแพทย์สามารถเริ่มให้ยาได้เลย โดยไม่จำเป็นต้องตรวจเลือดก่อนว่าเชื้อดื้อยาหรือไม่[5,6] กระทรวงสาธารณสุขประเทศไทยได้ให้บริการยาต้านไวรัสจีพีโอเวีย (GPO-VIR) ซึ่งเป็นยาที่ผลิตโดยองค์การเภสัชกรรม ในยาจีพีโอเวียหนึ่งเม็ดประกอบไปด้วยยาต้านไวรัสสามตัว คือ ลามิวูดีน (Lamivudine) และสเตวูดีน (Stavudine) ซึ่งเป็นยาต้านไวรัสกลุ่มเอ็นอาร์ทีไอ และเนวิราปีน (Nevirapine) ซึ่งเป็นยาต้านไวรัสกลุ่มเอ็นเอ็นอาร์ทีไอ เมื่อวันที่ 1 ธันวาคม 2544 โดยมีการให้บริการยาจีพีโอเวียแก่ผู้ติดเชื้อเอชไอวีในราคาถูก ทำให้มีการใช้ยานี้อย่างแพร่หลาย ส่งผลให้เกิดการดื้อยามากขึ้น โดยภายหลังจากการเริ่มโครงการการให้บริการยาจีพีโอเวียประมาณ 1 ปี มีการสำรวจการดื้อยาโดยดูจำนวนผู้ติดเชื้อที่เคยได้รับยาต้านไวรัสแล้ว แต่ยังมีระดับไวรัสในกระแสเลือดสูง พบว่า 48% ของผู้ติดเชื้อดื้อยากลุ่มเอ็นอาร์ทีไอ และ 21% ดื้อยากลุ่มเอ็นเอ็นอาร์ทีไอ ซึ่งการดื้อยาต้านไวรัสกลุ่มเอ็นเอ็นอาร์ทีไอนี้สูงขึ้นกว่าช่วงก่อนการให้บริการยาจีพีโอเวียถึง 3 เท่า ส่วนการดื้อยาต้านไวรัสกลุ่มพีไอนั้นยังพบอยู่ในระดับต่ำ คือประมาณ 12%[7] จากนั้นมีโครงการ “การเข้าถึงบริการยาต้านไวรัสเอดส์ระดับชาติ” (National Access to Antiretroviral Program for People who have AIDS; NAPHA) หรือเรียกย่อๆ เป็นภาษาไทยว่า “โครงการนภา” โดยกระทรวงสาธารณสุขได้รับเงินสนับสนุนจากกองทุนโลก (Global Fund) ดำเนินการให้ยาต้านไวรัสเอชไอวีแก่ผู้ติดเชื้อในประเทศไทย เพื่อเพิ่มโอกาสให้ผู้ติดเชื้อได้รับยาต้านไวรัสอย่างทั่วถึง โดยมีผู้ติดเชื้อเข้าร่วมโครงการประมาณ 80,000 คน ได้รับยาจีพีโอเวียฟรีตั้งแต่ปี 2543 และมีการปรับเปลี่ยนสูตรยาตามความเหมาะสมหากตรวจพบว่ามีการดื้อยาเกิดขึ้น โครงการนี้สิ้นสุดเมื่อปี 2548 โดยพบการเกิดการดื้อยาในผู้ติดเชื้อ 1,880 คน (ในผู้ติดเชื้อ 1,880 คนนี้ พบว่า 50.4% ดื้อยาเนวิราปีน, 47.3% ดื้อยาลามิวูดีน, 37.4% ดื้อยาสเตวูดีน และไม่พบการดื้อยาต้านไวรัสกลุ่มพีไอ)[8] และในช่วงปี 2550-2553 มีรายงานการดื้อยาในผู้ติดเชื้อเอชไอวีจากโรงพยาบาลรามาธิบดี ซึ่งผู้ติดเชื้อเหล่านี้ยังไม่เคยได้รับยาต้านไวรัสมาก่อนจำนวน 466 คน พบว่าประมาณ 5% มีการดื้อยาต้านไวรัสทั้งๆ ที่ผู้ติดเชื้อเหล่านี้ยังไม่เคยได้รับยาต้านไวรัสมาก่อนเลย[9] ในช่วงเวลาเดียวกัน มีการรายงานข้อมูลคล้ายกันนี้จากสถาบันบำราศนราดูรในผู้ติดเชื้อซึ่งไม่เคยได้รับยาต้านไวรัสมาก่อนจำนวน 330 คน พบการดื้อยาต้านไวรัสกลุ่ม เอ็นเอ็นอาร์ทีไอ สูงถึง 17%[10]

ดังนั้นผู้ป่วยที่ประสบความล้มเหลวจากการรักษาด้วยยาต้านไวรัส จะต้องได้รับการตรวจหาเชื้อเอชไอวีที่ดื้อยาต้านไวรัสด้วย เพื่อช่วยให้แพทย์ผู้ทำการรักษาสามารถปรับเปลี่ยนสูตรยาต้านไวรัสที่เหมาะสมต่อไปได้ นอกจากนี้ยังจะต้องมีการศึกษาเพื่อเฝ้าระวังการระบาดของเชื้อเอชไอวีดื้อยาต้านไวรัสทั้งในกลุ่มผู้ป่วยเอดส์/ผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่ได้รับการรักษาและไม่ได้รับการรักษาด้วยยาต้านไวรัส เป็นประจำอย่างต่อเนื่อง เพื่อช่วยแสดงถึง

แนวโน้มของการเกิดเชื้อเอชไอวีดื้อยาต้านไวรัส ซึ่งจะใช้เป็นข้อมูลในการวางแผนป้องกันการแพร่ระบาดของเชื้อเอชไอวีดื้อยาต้านไวรัสต่อไป

วัตถุประสงค์ของโครงการ

1. การตรวจหาการเรียงลำดับเบสของยีน *pol* จากผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่ได้รับยาต้านไวรัสในโครงการของกระทรวงสาธารณสุข และมีปริมาณไวรัสเพิ่มขึ้น
2. เพื่อการเก็บรวบรวมและวิเคราะห์ เผยแพร่ข้อมูลการกลายพันธุ์ของเชื้อเอชไอวีดื้อยาที่ระบาดในไทย เพื่อการนำไปใช้ทางระบาดวิทยาวิเคราะห์ เพื่อวางแนวทางในการป้องกันการระบาด การวางแผนติดตามและรักษาโรคเอดส์ ในประเทศไทยได้อย่างมีประสิทธิภาพ

ขอบเขตของโครงการ

เป็นการศึกษาหาความถี่ของการดื้อยาต้านไวรัสในผู้ติดเชื้อเอชไอวี/ผู้ป่วยเอดส์ที่ยังไม่ได้รับประทานยาต้านไวรัสและรับประทานยาต้านไวรัส อย่างน้อย 6 เดือน ในประเทศไทย

ทฤษฎีหรือกรอบแนวความคิด (Conceptual Framework) ของโครงการ

การดื้อต่อยาต้านไวรัสของเชื้อเอชไอวี หมายถึงภาวะที่ยาต้านไวรัสไม่สามารถยับยั้งการเพิ่มจำนวนของเชื้อไวรัสได้อีกต่อไป อันมีสาเหตุมาจากการผ่าเหล่า (mutation) ในระดับยีโนมของตัวเชื้อไวรัสเอง ส่งผลให้มีการสร้างเอนไซม์ที่ทำหน้าที่ควบคุมการเพิ่มจำนวนของเชื้อไวรัสเอชไอวีผิดปกติไป โดยโครงสร้างโมเลกุลของเอนไซม์ที่เกิดการผ่าเหล่านี้จะมีการบิด-พับแปรเปลี่ยนจนโมเลกุลของยาไม่สามารถเข้าไปจับกับเอนไซม์เหล่านี้ได้ ดังนั้นไวรัสเอชไอวีที่มีการผ่าเหล่านี้จึงไม่ถูกกำจัดด้วยฤทธิ์ของยาให้หมดไปจากร่างกายและสามารถเพิ่มจำนวนต่อไปได้เป็นปกติ จากการศึกษาวิจัยในต่างประเทศพบว่ามีถึง ร้อยละ 20 ของผู้ติดเชื้อเอชไอวีรายใหม่ (Newly infected patient) จะได้รับเชื้อที่ดื้อยาต้านไวรัส นอกจากนี้การที่เชื้อเอชไอวีสามารถเพิ่มจำนวนอย่างรวดเร็วทำให้เกิดผ่าเหล่าบนยีโนมของไวรัสได้ง่าย ส่งผลให้เกิดการดื้อยาภายหลังจากรับประทานยาต้านไวรัสดังกล่าวไประยะหนึ่ง ดังนั้นการตรวจวินิจฉัยการดื้อยาของเชื้อเอชไอวีจึงมีความจำเป็นสำหรับการเลือกใช้ยาต้านไวรัสที่ถูกต้องและหลีกเลี่ยงยาที่มีแนวโน้มว่าจะใช้ไม่ได้ผล

ประโยชน์ที่จะได้รับจากการวิจัย

ได้ทราบอุบัติการณ์ของการเกิดเชื้อเอชไอวีที่ดื้อต่อยาต้านไวรัสในกลุ่มผู้ป่วยที่รักษาด้วยสูตรยาต้านไวรัสในระยะเวลาต่าง ๆ และทราบตำแหน่งยีนของเชื้อไวรัสเอชไอวีที่เกิดการกลายพันธุ์ และเป็นสาเหตุทำให้เชื้อไวรัสดื้อต่อยาต้านไวรัส ทำให้บุคคลากรทางการแพทย์สามารถนำข้อมูลที่ได้จากการศึกษามาประเมิน ผลและพัฒนาแนวทางวิธีการรักษาผู้ป่วยด้วยยาต้านไวรัสให้เหมาะสม และเกิดประสิทธิผลมากขึ้น ตลอดจนเป็นข้อมูลในการพัฒนาและวางแผนการผลิตยาต้านไวรัสในอนาคต

บทที่ 2
เอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

การรักษาด้วยยาต้านไวรัสเอชไอวี

แนวทางการรักษาเมื่อติดเชื้อเอชไอวี คือ การใช้ยายับยั้งการเพิ่มจำนวนของเชื้อไวรัส หรือยาต้านเชื้อไวรัส ซึ่งต้องรับประทานตลอดชีวิตเรียกว่า Antiretroviral therapy เราสามารถติดตามผลการรักษาได้จากการเจาะเลือดดูปริมาณเม็ดเลือดขาว CD 4 positive T cell ว่า อยู่ในเกณฑ์ปกติหรือไม่ และนับปริมาณไวรัสในเลือดได้โดยตรง (Viral load) เป้าหมายในการให้ยาก็เพื่อให้โรคอยู่ในระยะที่ 2 หรือระยะสงบต่อไปนาน ๆ โดยไม่เป็นโรคเอดส์ การใช้ยารักษาโรคติดเชื้อต่าง ๆ ที่เกิดขึ้นจากการมีภูมิคุ้มกันต้าน ทานโรคบกพร่อง ขึ้นอยู่กับว่าผู้ป่วยติดเชื้อชนิดใด เช่น ติดเชื้อวัณโรคก็ให้ยารักษา วัณโรค ติดเชื้อราก็ให้ยารักษาเชื้อรา หรือถ้าเป็นโรคมะเร็งก็รักษาโรคมะเร็ง เป็นต้น ยาต้านไวรัสเองและการติดเชื้อเอชไอวี สามารถทำให้เกิดการเจ็บป่วยได้ เช่น การแพ้ยา ที่อาจจะทำให้มีผื่น มีไข้ ตับอักเสบ และโลหิตจาง รวมถึงอาการข้างเคียงอื่น ๆ ที่อาจเกิดขึ้นได้จากยาต้านไวรัสบางตัวโดยเฉพาะยารุ่นก่อน ๆ เช่น ไขมันย้ายที่ ไขมันในเลือดสูง น้ำตาลในเลือดสูง ซึ่งอาจพัฒนาไปเป็นเบาหวาน เส้นเลือดหัวใจตีบ โรคไตได้ นอกกจากนี้ การติดเชื้อเอชไอวี ในระยะยาวโดยเฉพาะหากเข้ารับการตรวจเอชไอวีช้า ก็อาจจะทำให้มีปัญหากระดูกผุบาง และเพิ่มโอกาสเป็นมะเร็งได้ ดังนั้นการดูแลสุขภาพองค์รวม รวมถึงการดูแลด้านพฤติกรรมและโภชนาการจึงสำคัญ นอกจากนั้นต้องมีการตรวจติดตามทางห้องปฏิบัติการที่สำคัญ เพื่อติดตามผลของการรักษาด้วยยาต้านไวรัส คือ

- ตรวจระดับเม็ดเลือดขาว CD4 ซึ่งจะตรวจทุก 6 เดือน โดยดูทั้งจำนวนและเปอร์เซ็นต์ เพื่อประเมินภูมิคุ้มกันของร่างกาย และพิจารการให้ยาป้องกันการเกิดโรคฉวยโอกาส
- ตรวจปริมาณไวรัสโหลด หรือ ปริมาณไวรัสในเลือด ซึ่งจะตรวจหลังเริ่มยาต้านไวรัสแล้ว 6 เดือน และติดตามทุก 12 เดือน หลังจากนั้นหากตรวจไม่เจอแล้ว เพื่อเฝ้าระวังประสิทธิภาพของการรักษา
- ตรวจเชื้อดื้อยา จะตรวจในกรณีพบว่าไวรัสโหลดสูงกว่า 100 ก๊อปปี้/ซีซี เพื่อดูว่าการรักษาไม่สามารถกดไวรัสได้เกิดจากมีเชื้อดื้อยาตัวใดหรือไม่

ในปัจจุบันยังมีผู้ติดเชื้อเอชไอวีจำนวนมากในประเทศไทยและมีจำนวนมากกว่าสองแสนคนทีกำลังได้รับการรักษาด้วยยาต้านเอชไอวี ซึ่งเป็นการรักษาที่มีประสิทธิภาพสูงที่จะช่วยให้ผู้ติดเชื้อเอชไอวีมีชีวิตยืนยาวขึ้น สุขภาพแข็งแรงและมีคุณภาพชีวิตที่ดีขึ้น การดูแลรักษาผู้ติดเชื้อเอชไอวีในปัจจุบันจึงเป็นการดูแลรักษาในระยะยาวเช่นเดียวกับโรคเรื้อรังอื่น ๆ อย่างไรก็ตามพบว่าผู้ติดเชื้อเอชไอวีจำนวนหนึ่งประสบปัญหาเอชไอวีดื้อยา การดื้อยาต้านเอชไอวีเป็นปัจจัยที่สำคัญที่สุดที่ทำให้การรักษาด้วยยาต้านเอชไอวีในระยะยาวไม่ประสบความสำเร็จ ซึ่งพบว่าหลังจากที่ผู้ติดเชื้อ หรือผู้ป่วยเอดส์ได้รับการรักษาด้วยยาต้านไวรัสเอดส์ไประยะหนึ่งแล้ว เชื้อไวรัสที่เกิดขึ้นมาใหม่และเพิ่มจำนวนขึ้นมาใหม่พยายามที่จะปรับตัวเปลี่ยนแปลงสารพันธุกรรม ทำให้รอดพ้นจากการทำลายโดยยาต้านไวรัสเอดส์ ปัจจัยที่ทำให้เกิดการดื้อยาขึ้นอยู่กับการกินยาตรงตามเวลา กินยาครบทุกมื้อที่กำหนด กินยาอย่างสม่ำเสมอ และต่อเนื่อง ปัญหาสำคัญที่พบคือผู้ป่วยลืมกินยา

การกลายพันธุ์ของเชื้อเอชไอวีอาจทำให้ความสามารถในการเพิ่มจำนวน (viral fitness) ของไวรัสเปลี่ยนไป ความไวต่อยาต้านไวรัสเอชไอวี (susceptibility) ชนิดอื่นเปลี่ยนไป เช่น การดื้อยาข้ามชนิด (cross resistance) หรือไวต่อยามากกว่าเดิม (hypersusceptibility) tropism ของเชื้อเอชไอวีเปลี่ยนไป ทั้งนี้การกลายพันธุ์ของเชื้อเอชไอวีสามารถตรวจได้ด้วยการตรวจจีโนทัยป์ (genotyping) การกลายพันธุ์ของเชื้อเอชไอวี แบ่งได้ 2 แบบ ได้แก่ primary mutation เป็นการกลายพันธุ์หลักที่มีผลทำให้ดื้อต่อยาต้านไวรัสเอชไอวีชนิดนั้น ๆ มักจะเกิดขึ้นก่อน และ secondary mutation เป็นการกลายพันธุ์รองที่มักเกิดขึ้นตามหลัง primary mutation มีผลเสริมให้มีการดื้อยาชนิดนั้น ๆ มากขึ้น[11]

ยาต้านไวรัสเอชไอวี

ยาต้านไวรัสเอชไอวี แบ่งเป็น 5 กลุ่ม ซึ่งมีกลไกการออกฤทธิ์ที่แตกต่างกัน[12] ได้แก่

1. ยากลุ่ม nucleoside/nucleotide reverse transcriptase inhibitors(NRTIs) ได้แก่ ยา AZT, ABC, ddI, d4T, 3TC, FTC
2. ยากลุ่ม non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors(NNRTIs) ได้แก่ ยา NVP, EFV, ETV, RPV โดยยาในกลุ่มที่ 1 และ 2 มีกลไกการออกฤทธิ์ยับยั้งขบวนการ reverse transcription
3. ยากลุ่ม protease inhibitors ; PIs มีกลไกการออกฤทธิ์ยับยั้งการสร้างองค์ประกอบของไวรัส ได้แก่ ยา SQV, RTV, IDV, NFV, AMV, LPV, ATV, DRV
4. ยากลุ่ม entry and fusion inhibitors มีกลไกการออกฤทธิ์ยับยั้งการเกาะจับและเข้าสู่เซลล์เป้าหมายได้แก่ ยา MVC, enfuvirtide
5. ยากลุ่ม integrase inhibitors มีกลไกการออกฤทธิ์ยับยั้งขบวนการ integration ได้แก่ ยา RAL, EVG, DTG

การดื้อยาที่เกิดขึ้นในแต่ละกลุ่มมีความแตกต่างกัน การกลายพันธุ์เพียงหนึ่งตาแหน่งไม่ได้ทำให้เกิดการดื้อยาอย่างสมบูรณ์ (ยกเว้นกรณี M184V กับการดื้อยา lamivudine) ส่วนใหญ่เป็นการสะสมจำนวนตาแหน่งการกลายพันธุ์ และทำให้ดื้อยามากขึ้นเรื่อย ๆ รวมไปถึงการดื้อยาข้ามชนิด (cross-resistance) โดยการดื้อยาข้ามชนิดหมายถึงการดื้อต่อยาที่ผู้ติดเชื้อรายนั้น ๆ ยังไม่เคยใช้มาก่อน แต่มีการใช้ยาอื่นในกลุ่มเดียวกันมาก่อน ซึ่งเกิดขึ้นได้กับยาทุกกลุ่มแต่จะเกิดขึ้นภายในกลุ่มเดียวกันเท่านั้น การดื้อยาข้ามชนิดในกลุ่มจะค่อย ๆ รุนแรงมากขึ้นเรื่อย ๆ ตามจำนวนตำแหน่งการกลายพันธุ์ที่เกิดขึ้น

การตรวจวินิจฉัยเชื้อเอชไอวีที่ดื้อต่อยาต้านไวรัส

การตรวจหาการดื้อต่อยาต้านไวรัสจะช่วย ในการทำนายถึงอาการทางคลินิกที่จะเกิดขึ้นได้ จึง มีการใช้การตรวจหาการดื้อต่อยาต้านไวรัสในการ รักษาผู้ที่ได้รับการรักษาด้วยยาต้านไวรัส โดยวิธีที่ใช้ ในการตรวจหาการดื้อต่อยาต้านไวรัสแบ่งออกได้เป็น 2 ชนิดคือ Genotype และ Phenotype

Phenotype testing

เป็นการวัดระดับของความเข้มข้นของยาที่ใช้ในการยับยั้งการเพิ่มจำนวนของเชื้อเอชไอวีในเซลล์เพาะเลี้ยง โดยมีการสร้างไวรัสเทียม (pseudovirus) ซึ่งมีโครงสร้างหลักเป็นสายพันธุ์มาตรฐานที่มีการตัดยีนส่วน

protease หรือ reverse transcriptase ออก และใช้ยีนที่ต้องการตรวจการดื้อยา เช่น protease หรือ reverse transcriptase ของไวรัสที่แยกได้จากผู้ติดเชื้อใส่เข้าไปในโครงสร้างหลัก วิธีนี้จะทำให้สามารถหาค่า IC50 (Inhibition Concentration 50) โดยการแปลผลจะเทียบกับสายพันธุ์มาตรฐานหาก พบว่าค่าของ IC50 มีแนวโน้มเพิ่มขึ้น จะแปลผลได้ว่า ไวรัสนั้นจะมีการตอบสนองต่อยาลดลง วิธีนี้สามารถ หาระดับของยาที่ใช้ยับยั้งการเพิ่มปริมาณไวรัสได้ แต่การทดสอบโดยวิธีนี้มีขั้นตอนการทำที่ยุ่งยาก ราคาแพง (ประมาณ 25,000 บาทต่อตัวอย่าง) และ มีข้อจำกัดในเรื่องการตัดต่อยีนที่ต้องการหากมียีนที่ เกี่ยวข้องกับยาเพิ่มมากขึ้นเช่น CCR5 inhibitor หรือ integrase inhibitorนอกจากนี้ใช้เวลาในการทดสอบ และแปลผลนานประมาณ 8 สัปดาห์ จึงทำให้วิธีนี้ ไม่เป็นที่นิยม ส่วนมากจะใช้ในงานวิจัยเท่านั้น

- ขอดีของวิธีนี้ ไดแก เปนการตรวจการดื้อยาทางตรง (direct assay) สามารถแปลผลการตรวจได งาย เนื่องจากเปนตัวเลขแสดงระดับการดื้อยา ฯลฯ
- ขอดอยของวิธีนี้ ไดแก ตองใชหองเพาะเลี้ยงเชื้อ biosafety level 3 และอุปกรณที่ไดมาตรฐานสูงเพื่อปองกันอันตรายจากการเพาะเลี้ยงเชื้อเอชไอวีตองใชเวลานาน ในการทดสอบอาศัยเทคนิคทางอณูชีววิทยาที่มีความซับซอน ฯลฯ

Genotype testing

เป็นการตรวจหาการดื้อยาจากการหาลำดับเบสบนยีน protease และ reverse transcriptase โดยลำดับเบสที่เปลี่ยนไปในตำแหน่งต่าง ๆ จะส่ง ผลต่อการเปลี่ยนแปลงของกรดอะมิโนของโปรตีน protease และ reverse transcriptase และการ ตอบสนองต่อยาต้านไวรัส การทดสอบด้วยวิธีนี้เป็น ที่นิยมใช้กันอย่างแพร่หลาย เพราะสามารถทำได้ง่าย ราคาถูก และใช้เวลาในการทดสอบประมาณ 2 สัปดาห์ ในปัจจุบันมีชุดน้ำยาทดสอบสำเร็จรูปที่ได้รับการรับรองจาก US FDA อยู่เพียงชนิดเดียวคือ ViroSeqTM (Abbott) โดยชุดน้ำยาชนิดนี้มีระบบการวิเคราะห์ผลและการแปลผลอัตโนมัติ และนอกจากนี้ยังมีการพัฒนาชุดน้ำยาขึ้นใช้เองในห้องปฏิบัติการ ซึ่งสามารถเพิ่มปริมาณสารพันธุกรรมในยีนส่วน reverse transcriptaseและ protease แต่ทั้งนี้ระบบการแปลผลต้องอาศัยระบบที่ห้องปฏิบัติการต่าง ๆ สร้างขึ้นเอง ซึ่งมีมาตรฐานการแปลผลและวิเคราะห์ผลที่แตกต่างกันออกไปในแต่ละห้องปฏิบัติการ หรือใช้ฐานข้อมูลการแปลผลระดับนานาชาติ ซึ่งระบบที่ใช้ในการแปลผลจะถูกจัดทำขึ้นโดยใช้ลักษณะอาการทางคลินิกร่วมกับการเปลี่ยนแปลงของกรดอะมิโน โดยจะต้องมีฐานข้อมูลที่มากพอเพื่อทำให้การแปลผลนั้นถูกต้อง

- ขอดีของวิธีนี้ ไดแก คาใชจายนอยกวา ใชเวลาในการตรวจนอยกวา อาศัยเทคนิคต่ำกวา ฯลฯ
- ขอดอยของวิธีนี้ ไดแก เปนวิธีการตรวจทางออม (indirect assay) จึงไมสามารถระบุระดับของการดื้อตอยาตานเอชไอวีแตละตัวในลักษณะของ FC ได ผลที่ไดอาจไมสอดคลองกับการตรวจแบบฟโนทัยปและตองอาศัยผูเชี่ยวชาญในการแปลผลขอมูลและเลือกสูตรยาที่เหมาะสม ฯลฯ

การตรวจเวอชวลฟโนทัยป (virtual phenotype testing)

เปนการนำจุดเดนของการตรวจฟโนทัยป ซึ่งสามารถระบุ FC มารวมกับการแปลผลจีโนทัยปที่สามารถระบุตำแหนงการเกิดการกลายพันธุบนยีนได โดยการนำระบบโครงขายใยประสาทเทียม (Artificial Neural Network; ANN) ซึ่งเปนโปรแกรมคอมพิวเตอรเขามาชวยในการทำนายการดื้อตอยาตานเอชไอวีของเชื้อดวยการ

ใชวิธีการฝกใหคอมพิวเตอรรับรูถึงรูปแบบการกลายพันธุของเชื้อเอชไอวีจากผูติดเชื้อเอชไอวีจำนวนมาก ที่ไดรับการตรวจเชื้อดื้อยาทั้งในระบบจีโนทัยปและฟโนทัยป ANN ที่ผานการเรียนรู้แลวจะสามารถใชทำนายคา FC เชนเดียวกับการตรวจฟโนทัยปไดอยางแมนยำเทียบเทากับการตรวจดวยฟโนทัยปมาตรฐาน

- ขอดีของวิธีนี้ ไดแก ไมตองมีการเพาะเลี้ยงเชื้อไวรัส สามารถคำนวณผลไดอยางรวดเร็วภายในเวลาไมกี่นาที และเปนวิธีการตรวจที่ใหผลที่ถูกตอง
- ขอดอยของวิธีนี้ ไดแก จำเปนตองใชขอมูลการดื้อยาตานเอชไอวีของผูติดเชื้อเอชไอวีที่ทราบทั้งผลจีโนทัยป์และฟโนทัยปจำนวนมาก ขอมูลตองมีการปรับใหทันสมัยอยางสม่ำเสมอสำหรับยาตัวใหม และคาใชจายสูง

การแปลผล

การแปลผลการดื้อตอยาตานไวรัสเอดสวิเคราะหมาจากขอมูลการกลายพันธุหรือการ เกิด mutation ที่ประมวลมาจากขอมูลที่ไดจากการถอดรหัสพันธุกรรมของเชื้อเอช ไอวีในสวนของยีน โพลีเมอเรส แสดงผลออกมาเปน 4 รูปแบบ คือ

1. No evidence of resistance

- ไมพบตำแหนงการกลายพันธุ (mutation) ที่สัมพันธกับการดื้อตอยาตานไวรัสเอดส
- ในพลาสมาสงตรวจมีกลุมไวรัสที่ไวตอยาตานไวรัส (wild type) มากกวากลุมไวรัสที่เกิด mutation และดื้อตอยาตานไวรัสเอดสทำใหชุดตรวจไมสามารถตรวจจับ drug resistant mutation ได แตในผูติดเชื้อบางรายอาจมี viral load เพิ่มขึ้น อันนาจะมาจากหลายสาเหตุ
- ผูติดเชื้อหยุดรับประทานยาต่านไวรัสเอดสเปนระยะเวลานานทำใหตำแหนง mutation ที่เคยปรากฏอยูในชวงระยะการใชยาตานไวรัสเอดสลดจำนวนลงโดยถูกแทนที่ดวยกลุมไวรัสที่ไวตอยาตาน ไวรัสเอดส (wild type)
- ผูติดเชื้อปรับเปลี่ยนไปใชยาต่านไวรัสเอดสกลุมใหม (new regimen) ชุดตรวจอาจไมสามารถตรวจจับ mutation ซึ่งเคยปรากฏในชวงระยะการใชยาตานไวรัสชุดเกา

2. Possible resistance

- ตรวจพบตำแหนง mutation ที่มีขอมูลระบุวาอาจเกี่ยวของกับการดื้อยาโดยในผูติดเชื้อเอชไอ วี/เอดสบางรายที่พบ mutation ดังกลาวมี viral load เพิ่มสูงขึ้นแตไมมาก

3. Resistance

- ตรวจพบตำแหนง mutation ที่มีขอมูลระบุวาเกี่ยวของกับการดื้อยาโดยในผูติดเชื้อเอชไอวี/เอดสแทบทุกรายจะมี viral load เพิ่มสูงขึ้นมาก

4. Insufficient evidence

- ตรวจไมพบตำแหนง mutation ที่มีหลักฐานบงชี้วาเกี่ยวของกับการดื้อยา สวนใหญมักจะมี การแปลผลสำหรับยาใหมเทานั้น [11, 13]

งานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

จากประสบการณในหลายประเทศที่ไดรักษาผูติดเชื้อเอชไอวี/เอดสดวยยาตานไวรัสเอดสนั้น มีโครงการวิจัยศึกษาถึงการดื้อยาถึงความชุกและรูปแบบของการดื้อยาในประเทศทางแถบทวีปอเมริกา เริ่มมีการศึกษาตั้งแต

ป 2544 พบวายากลุม PI (L90M ,V82A) มีอัตราการดื้อยาสูงสุด รองลงมาคือ NRTI (M41L, M184V, L74V, T215Y/F, T69D/N)และNNRTIs ตามลำดับ[14-18] ประเทศทางแถบทวีปยุโรปเริ่มมีการศึกษาตั้งแตป 2539 พบวายากลุม NRTI (M184V, K70R, T215Y/F, M41L, T69D, V75M, Q151M) มีอัตราการดื้อยาสูงสุด รองลงมาคือ NNRTIs (Y181C/Y, K103N, G190S) และ PI (L90M, M41I, V82F, D30N, G48V, M46I/L) ตามลำดับ [19-23] ประเทศทางแถบทวีปแอฟริกาเริ่มมีการศึกษาตั้งแตป 2549 มีความชุกคลายคลึงกับทวีปยุโรป คือยากลุม NRTI (M184V, T215F/Y) มีอัตราการดื้อยาสูงสุด รองลงมาคือ NNRTIs (K103N, G190A/S) และ PI (M46I, V82A/T/F) ตามลำดับ [24-25] และในประเทศทางแถบทวีปเอเชียเริ่มมีการศึกษาตั้งแตป 2549 มีความชุกคลายคลึงกับทวีปยุโรปและแอฟริกา คือยากลุม NRTI (184V, 70R, 215F, 67N, 219QE) มีอัตราการดื้อยาสูงสุด รองลงมาคือ NNRTIs (181C/I/V ,190A ,103N) และ PI (71N , 75S , 84V ,10F , 20I , 90M) ตามลำดับ [26-30]

ประเทศไทยเริ่มให้การรักษาผู้ติดเชื้อเอชไอวี/เอดส์ในป พ.ศ 2535 ยาตานไวรัสเอดสชนิดแรกที่นำมาใชในการรักษาคือ Zidovudine (AZT) โดยมีรูปแบบการรักษาแบบใชยาชนิดเดียว (mono-therapy) อีก 3 ปตอมาการรักษาดวยยาตานไวรัสเอดส ไดมีการปรับเปลี่ยนมาเปนการรักษาดวยยา 2 ชนิดรวมกัน (Dual therapy) ซึ่งประกอบดวยยา AZT รวมกับ Didanozine (ddI) หรือAZT รวมกับ Lamivudine (3TC) จนกระทั่งในปพ.ศ 2540 การรักษา แบบใชยาตานไวรัสเอดส 3 ชนิดรวมกัน (Triple therapy) [31-32] องคการเภสัชกรรมของประเทศไทยผลิตยา GPO-VIR® S30 (combination of Nevirapine 200 mg, Lamivudine 150 mg, and Stavudine 30 mg) และ GPO-VIR® S40 (combination of Nevirapine 200 mg, Lamivudine 150 mg, and Stavudine 40 mg) ซึ่งมีประสิทธิภาพเทาเทียมกันกับยาตนแบบเดี่ยวเองได [33] ซึ่งจัดเปนสูตรยามาตรฐานที่สามารถรักษาผูติดเชื้อเอชไอวี/เอดสไดอยางมีประสิทธิผลมากที่สุดในขณะนี้ สามารถชวยทำใหระดับเม็ดเลือดขาว (CD4) เพิ่มขึ้น ยับยั้งไวรัสในรางกายลดลงได หลังรับประทานยา 16-24 สัปดาห 57.1 – 88.4%[31-45] สามารถชะลอผูติดเชื้อเอชไอวีไมใหมีอาการและอาการแสดงจนกระทั่งเขาสูเอดสระยะเต็มขั้นไดถึง 86 % เมื่อเทียบกับผูที่ไมไดรับยาตานไวรัสเอดส [34] ชวยใหผูติดเชื้อเอชไอวี/เอดสมีชีวิตที่ยืนยาวและมีคุณภาพชีวิตที่ดีขึ้น[46-47]

ในประเทศไทยสำนักโรคเอดส์ วัณโรค และโรคติดต่อทางเพศสัมพันธ์ ได้ทำการศึกษาการเฝ้าระวังเชื้อเอชไอวีดื้อยาต้านไวรัส ในปี พ.ศ. 2551 พบผู้ป่วยเอดส์/ผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่รักษาด้วยยาต้านไวรัส มีอัตราการดื้อต่อยาต้านไวรัสร้อยละ 11.4 โดยกลุ่มผู้ป่วยที่กินยาต้านไวรัสนานกว่า 3 ปี มีอัตราการดื้อยาต้านไวรัสสูงสุดร้อยละ 14.5 เมื่อเทียบกับกลุ่มผู้ป่วยที่กินยาต้านไวรัสในระยะเวลาเดียวกัน รองลงมาคือกลุ่มผู้ป่วยที่กินยาต้านไวรัสนานกว่า 1-2 ปี พบได้ร้อยละ 13.3 ผู้ป่วยส่วนใหญ่มีการดื้อต่อยาต้านไวรัสทั้งในกลุ่ม NRTIs และ/หรือ NNRTIs และมีผู้ป่วยเพียง 1 รายที่มีการดื้อยากลุ่ม PIs ร่วมด้วย และในปี พ.ศ. 2552 การศึกษาเฝ้าระวังการระบาดเชื้อเอชไอวีที่ดื้อยาต้านไวรัส พบว่ากลุ่มผู้ติดเชื้อเอชไอวี/ผู้ป่วยเอดส์ที่กินยาต้านไวรัสมีอัตราการเกิดเชื้อเอชไอวีดื้อต่อยาต้านไวรัสเฉลี่ยร้อยละ 5.3 โดยกลุ่มผู้ติดเชื้อ/ผู้ป่วยเอดส์ที่กินยาต้านไวรัสนาน > 6 เดือน -1 ปี พบการเกิดเชื้อเอชไอวีดื้อยาต้านไวรัส ได้สูงสุดร้อยละ 9.1 ส่วนใหญ่เกิดเชื้อเอชไอวีดื้อยาต้านไวรัส ทั้งในกลุ่ม NRTIs และ NNRTIs ส่วนกลุ่มผู้ติดเชื้อเอชไอวี/ผู้ป่วยเอดส์ที่ไม่ได้กินยาต้านไวรัส พบการเกิดเชื้อเอชไอวีดื้อยาต้านไวรัสร้อยละ 6.25 [34,48]

ในปี พ.ศ. 2546-2548 ประเทศไทยได้เริ่มมีการศึกษาการดื้อยาในผู้ติดเชื้อเอชไอวี/เอดสที่จังหวัดอุบลราชธานีมีการศึกษาความชุกของการดื้อยาในกลุ่มผู้ติดเชื้อเอชไอวี/เอดสจำนวน 1,102 ราย ที่ได้รับยาสูตร GPO-VIR® มีระดับปริมาณไวรัส≥ 1,000 copies/ml จำนวน 129 ราย (11.7%) พบว่าผู้ที่กินยา≥ 6 เดือนดื้อยาหรือมีโอกาสดื้อยา 44/64 ราย (76.6%) ซึ่งสูงกว่าผู้ที่กินยา < 6 เดือน พบ 10/29 ราย (34.5%) ในกลุ่มผู้ติดเชื้อเอชไอวี/เอดสที่ได้รับการตรวจ Genotypic drug resistance assay จำนวน 59 ราย ดื้อยาหรือโอกาสดื้อยามากที่สุดคือยา Nevirapine (NVP) 53/59 (89.9 %) รองลงมาคือ Lamivudine (3TC) 50/59 (84.7%)และ Efavirenz (EFV) 49/59 (83.1%) ตามลำดับ [49] มีการศึกษารูปแบบการดื้อยาทาง genotypic ในผู้ป่วยที่ล้มเหลวจากสูตรยาแรกที่เป็น d4T/3TC/NVP เช่นกันที่โรงพยาบาลรามาธิบดีผลการศึกษาพบว่าระยะเวลาเฉลี่ยตั้งแต่เริ่มให้ยาจนถึงการล้มเหลวทางไวรัสวิทยาคือ 20.0 ± 13.5 เดือน รูปแบบการดื้อยาทาง genotypic ของกลุ่ม NRTI ที่เป็นการกลายพันธุหลัก คือ M184V (87.5%) D67N (18.8%) K70R (12.5%) T215Y (12.5%) และ K219Q (12.5%) รูปแบบการดื้อยาทาง genotypic ของกลุ่ม NNRTI ที่เป็นการกลายพันธุหลักคือ K103N (50%) Y181C (18.8%) G190A/S (18.8%) และ V108I (12.5%)[50]

บทที่ 3
วิธีการศึกษา

การศึกษาครั้งนี้เป็นการศึกษาเชิงสำรวจ ในกลุ่มประชากรเป้าหมายที่เป็นผู้ติดเชื้อเอ็ชไอวีและผู้ป่วยเอดส์ที่เข้ารับการรักษาด้วยยาต้านไวรัสในปี พ.ศ.2556 ในโรงพยาบาลศูนย์/โรงพยาบาลทั่วไป 18 แห่ง โดยกระจายมาจากแต่ละภาคของประเทศไทย โดยคัดเลือกโรงพยาบาลจากโรงพยาบาลที่มีผู้ติดเชื้อฯ ที่เข้ารับการรักษาด้วยยาต้านไวรัสรายใหม่จำนวนมาก และมีความพร้อมของเจ้าหน้าที่ในการดำเนินงาน เกณฑ์ในการคัดเลือกประชากรตัวอย่างได้แก่ เป็นผู้ติดเชื้อฯ ที่มีอายุตั้งแต่ 18 ปี ขึ้นไปที่เข้ารับการรักษาด้วยยาต้านไวรัสรายใหม่โดยแยกกลุ่มประชากรเป็น 2 กลุ่ม คือ กลุ่มผู้ติดเชื้อฯ ที่ยังไม่เคยได้รับประทานยาต้านไวรัสมาก่อน (Naiive case) และกลุ่มที่เคยรับประทานยาต้านไวรัสมาแล้วอย่างน้อย 6 เดือน

ประชากรและกลุมตัวอยาง

ประชากรเป้าหมาย

ผู้ป่วยเอดส์/ผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่รักษาด้วยยาต้านไวรัสในโครงการการเข้าถึงบริการยาต้านไวรัสเอดส์ระดับชาติสำหรับผู้ติดเชื้อและผู้ป่วยเอดส์

ประชากรตัวอย่าง

ผู้ป่วยเอดส์/ผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่รักษาด้วยยาต้านไวรัส มาแล้วอย่างน้อย 6 เดือน และที่ยังไม่ได้รับการรักษา จำนวนรวมทั้งสิ้น 500 ราย

การสุ่มตัวอย่าง

เลือกกลุ่มตัวอย่างจากกลุ่มประชากรที่รักษาด้วยยาต้านไวรัสอย่างน้อย 6 เดือน และที่ยังไม่ได้รับการรักษาในโครงการการเข้าถึงบริการยาต้านไวรัสเอดส์ระดับชาติสำหรับผู้ติดเชื้อและผู้ป่วยเอดส์ จากพื้นที่ที่สำนักงานป้องกันควบคุมโรค 12 เขตรับผิดชอบ ได้แก่จังหวัดเชียงราย เชียงใหม่ น่าน พะเยา ตาก พิษณุโลก สุโขทัย นครราชสีมา สุรินทร์ มหาสารคาม ยโสธร เลย ศรีสะเกษ อุบลราชธานี จันทบุรี นครศรีธรรมราช พัทลุง และสงขลา

เก็บรวบรวมข้อมูล

รวบรวมข้อมูลผู้ป่วยโดยใช้แบบสอบถาม ในแบบสอบถามจะมีส่วนของประวัติผู้ป่วย ข้อมูลเบื้องต้นการกินยาต้านไวรัส และผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการที่ผ่านมา โดยเก็บตัวอย่างจากผู้มารับบริการระหว่างเดือนมกราคม-มีนาคม 2553

- เก็บจากผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่ยังไม่ได้ทานยาต้านไวรัส จำนวน 10 ราย
- ผู้ที่ทานยาต้านไวรัสมาแล้ว 6 เดือน จำนวน 20 ราย

การเก็บตัวอย่างเลือดและวิธีส่ง

โรงพยาบาลเก็บรวบรวมเลือดตัวอย่าง จากกลุ่มตัวอย่างผู้ป่วยเอดส์/ผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่รักษาด้วยยาต้านไวรัสในโครงการการเข้าถึงบริการยาต้านไวรัสเอดส์ระดับชาติสำหรับผู้ติดเชื้อและผู้ป่วยเอดส์ โดยเจาะเลือด 1 หลอด ใช้สำหรับตรวจหาปริมาณไวรัสเอดส์ (HIV Viral Load) และตรวจหาการดื้อยาต้านไวรัสเอดส์ของเชื้อเอชไอ

วี โดยเจาะเลือดตัวอย่างใส่ในหลอดสำเร็จรูปสูญญากาศที่มีสารกันเลือดแข็ง K_3EDTA จำนวน 6 มิลลิลิตร แล้วส่งไปยังห้องปฏิบัติการที่ตรวจในไม่เกิน 6 ชั่วโมง หรือปั่นแยกพลาสมาที่ 800-1,600 g นาน 20 นาที โดยแบ่งใส่หลอด 0.5-1 มิลลิลิตร จำนวน 2 หลอด แยกเลือดตัวอย่างในตู้ปลอดเชื้อ เก็บแช่แข็งที่ --20 องศาเซลเซียส แล้วจัดส่งไปยังห้องปฏิบัติการ เพื่อตรวจหาปริมาณไวรัสเอชไอวี (HIV-1 Viral Load) และตรวจหาการดื้อยาต้านไวรัสของเชื้อเอชไอวี เก็บรวบรวมข้อมูลจากผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ นำมาวิเคราะห์ตำแหน่งยีนของเชื้อไวรัสเอชไอวีที่เกิดการกลายพันธุ์ และเป็นสาเหตุของการเกิดเชื้อไวรัสดื้อยาต้านไวรัส

ขั้นตอนการตรวจทางห้องปฏิบัติการ

1. ตรวจหาปริมาณเชื้อไวรัสเอดส์ ในพลาสมา(HIV Viral Load) ของเลือดตัวอย่าง โดยวิธี Cobas TaqMan HIV-1 Test ซึ่งมีช่วงการตรวจปริมาณไวรัส 40-10,000,000 copies/ml
2. ตรวจปริมาณเชื้อไวรัสเอดส์พบว่ามีปริมาณ HIV Viral Load มากกว่า 1,000 copies/ml ตรวจหาการดื้อยาต้านไวรัสเอดส์ในตัวอย่างเลือดดังกล่าว ด้วยวิธี Truegene HIV-1 Genotypic drug resistant testing ต่อไป
3. รวบรวมข้อมูลจากผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ และนำมาวิเคราะห์ตำแหน่งยีนของเชื้อไวรัสเอชไอวีที่เกิดการกลายพันธุ์ และเป็นสาเหตุของการเกิดเชื้อไวรัสดื้อยา

การวิเคราะห์ข้อมูล

วิเคราะห์ข้อมูลโดยใช้สถิติเชิงพรรณนาเพื่ออธิบายลักษณะทั่วไปของกลุ่มตัวอย่างด้วยความถี่ร้อยละ ค่าเฉลี่ย (means) ค่ามัธยฐาน (median) และส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน (Standard Deviation: SD)

บทที่ 4
ผลการศึกษา

1.ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วยเอดส์/ผู้ติดเชื้อเอชไอวี

จำนวนและข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วยเอดส์/ผู้ติดเชื้อเอชไอวีทำการสุ่มเลือกกลุ่มตัวอย่างจากกลุ่มประชากรเป้าหมายที่รักษาด้วยยาต้านไวรัสเป็นเวลาอย่างน้อย 6 เดือน และกลุ่มที่ยังไม่ได้รับการรักษาเก็บข้อมูลผู้ป่วยโดยใช้แบบสอบถาม ซึ่งในแบบสอบถามจะมีส่วนของประวัติผู้ป่วย ข้อมูลเบื้องต้นของการกินยาต้านไวรัส และผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการที่ผ่านมาใน 18 จังหวัด จากทุกภาคของประเทศไทย คือ จังหวัดเชียงราย เชียงใหม่ น่าน พะเยา ตาก พิษณุโลก สุโขทัย นครราชสีมา สุรินทร์ มหาสารคาม ยโสธร เลย ศรีสะเกษ อุบลราชธานี จันทบุรี นครศรีธรรมราช พัทลุง และสงขลา จำนวนผู้ป่วยเอดส์/ผู้ติดเชื้อเอชไอวีทั้งสิ้น 493 ราย เป็นเพศหญิงมากกว่าเพศชาย มีช่วงอายุตั้งแต่ 2 - >50 ปี โดยส่วนใหญ่ มีอายุในช่วง 36-50 ปี ร้อยละ 50.7 ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยาต้านไวรัส มีจำนวน 295 ราย ส่วนใหญ่กินยาต้านไวรัสสูตรยา GPO-VIR ร้อยละ 49.0 และกินยาต้านไวรัสนาน > 3 ปี ร้อยละ 22.9 และผู้ป่วยที่ไม่ได้กินยาต้านไวรัส มีจำนวน 198 ราย ร้อยละ 40.2 ดังแสดงไว้ในตารางที่ 1

ตารางที่ 1 สรุปข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วยเอดส์/ผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่รักษาด้วยยาต้านไวรัส และระยะเวลาที่กินยาต้านไวรัสและผู้ป่วยที่ไม่ได้รักษาด้วยยาต้านไวรัส

ข้อมูลผู้ป่วย	จำนวน (ราย)	ร้อยละ
เพศ		
ชาย	217	44
หญิง	269	54.6
ไม่ทราบข้อมูล	7	1.4
ช่วงอายุ		
2-7 ปี	1	0.2
8-25 ปี	23	4.7
26-35 ปี	157	31.8
36-50 ปี	250	50.7
> 50 ปี	47	9.5
ไม่ทราบข้อมูล	15	3
สูตรยาต้านไวรัสที่ใช้		
สูตร GPO-VIR	145	49.0
สูตร GPO-VIR Z	59	19.9
สูตรอื่น ๆ ที่ไม่มี PIs	61	20.6
สูตรอื่น ๆ ที่มี PIs	20	6.8
ไม่ทราบข้อมูล	11	3.7
ระยะเวลาที่กินยาต้านไวรัส		
> 6 เดือน - 1 ปี	59	12
>1-2 ปี	53	10.7
>2-3 ปี	70	14.2
>3 ปี	113	22.9
ไม่ได้กินยาต้านไวรัส	198	40.2

2.ผลการตรวจหาปริมาณไวรัส

ผลการตรวจหาปริมาณไวรัส เมื่อทำการตรวจหาปริมาณไวรัส (HIV-1 Viral load) ในตัวอย่างพลาสมาของผู้ป่วยเอดส์/ผู้ติดเชื้อเอชไอวี 493 ราย ในกลุ่มผู้ป่วยที่กินยาต้านไวรัส พบว่ามีจำนวน 237, 46 และ 12 ราย ที่มีปริมาณไวรัสในพลาสมา < 40, 40-1,000 และ > 1,000 copies/ml ตามลำดับ สำหรับกลุ่มผู้ป่วยที่ไม่ได้กินยาต้านไวรัส พบผู้ป่วยจำนวน 12, 11 และ 175 ราย ที่มีปริมาณไวรัสในพลาสมา < 40, 40-1,000 และ > 1,000 copies/ml ลำดับผลการตรวจหาปริมาณไวรัสของผู้ป่วยเอดส์/ผู้ติดเชื้อเอชไอวี เมื่อจำแนกตามระยะเวลาการกินยาต้านไวรัสและตามปริมาณเซลล์ CD4 แสดงไว้ในตารางที่ 2

ตารางที่ 2 ผลการตรวจหาปริมาณไวรัสของผู้ป่วยเอดส์/ผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่รักษาด้วยยาต้านไวรัส และไม่ได้รักษา จำแนกตามระยะเวลาการกินยาต้านไวรัส และปริมาณเซลล์ CD4

การจำแนกกลุ่มผู้ป่วย	ผู้ป่วยที่มี VL <40 copies/ml	ผู้ป่วยที่มี VL 40-1,000 copies/ml	ผู้ป่วยที่มี VL >1,000 copies/ml
ตามระยะเวลาการกินยาต้านไวรัส			
> 6 เดือน - 1 ปี	40	16	3
>1-2 ปี	42	10	1
>2-3 ปี	59	7	4
>3 ปี	96	13	4
รวม	237	46	12
ไม่ได้กินยาต้านไวรัส	12	11	175
รวมทั้งสิ้น	249	57	187
ตามปริมาณเซลล์ CD4 (cells/µl)			
<200	52	14	31
200-400	75	22	52
> 400	99	16	79
ไม่ทราบข้อมูล	23	5	25
รวม	249	57	187

3. ผลการตรวจหาตำแหน่งการกลายพันธุ์และการดื้อยาต้านไวรัส

ผลการตรวจหาตำแหน่งการกลายพันธุ์และการดื้อยาต้านไวรัส เมื่อนำตัวอย่างพลาสมาของผู้ป่วยเอดส์/ผู้ติดเชื้อเอชไอวี ที่กินยาต้านไวรัส 7 ราย (จาก 12 ราย) และที่ไม่ได้กินยาต้านไวรัส 160 ราย (จาก 175 ราย) ที่มีปริมาณไวรัส > 1,000 copies/ml และมีปริมาตรมากพอ มาตรวจหาเชื้อเอชไอวีดื้อยาต้านไวรัสโดยวิธี Trugene HIV-1 Genotypic drug resistant testing พบว่าผู้ป่วยที่กินยาต้านไวรัส 6 ราย (DR1-DR6) และผู้ป่วยที่ไม่ได้กินยาต้านไวรัส 8 ราย (DR7-DR14) สามารถตรวจพบการกลายพันธุ์ในตำแหน่งต่างๆ บนยีน Reverse transcriptase (RT) และ Protease (PR) ที่ส่งผลให้เกิดการดื้อต่อยาต้านไวรัสได้ ดังรายละเอียดที่แสดงไว้ในตารางที่ 3

ตารางที่ 3 ตำแหน่งการกลายพันธุ์บนยีน Reverse transcriptase (RT) และ Protease (PR) ที่ทำให้เกิดการดื้อยาต้านไวรัสที่พบในผู้ป่วยเอดส์/ผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่กินยาต้านไวรัส 6 ราย (DR1-DR6) และผู้ป่วยที่ไม่ได้กินยาต้านไวรัส 8 ราย (DR7-DR14) ที่มีปริมาณไวรัส > 1,000 copies/ml

No.	RT mutation			PR mutation
	ตำแหน่ง 1-100	ตำแหน่ง >100-200	ตำแหน่ง >200	
DR1	D67N	K103N, M184V	No	I13V, G16E, K20R, M36I, H69K, L89M
DR2	No	Y181C, G190A	No	L10V, I13V, G16E, K20R, M36I, H69K, L89M
DR3	A62V, D67N, K70R, V75I	Y181C, M184V, G190A	K219E, M230L	L10I, I13V, G16E, M36I, H69K, L89M
DR4	T69N	Y181C, M184V	No	L10I, I13V, M36I, H69K, L89M
DR5	No	M184V, G190A	M230L	I13V, M36I, H69K, L89M
DR6	V75I	G190A	No	G16E, M36I, H69K, T74P, L89M
DR7	No	Y181I	No	L10V, I13V, G16E, K20R, M36I, L63T, H69K, L89M
DR8	T69N	K103N	No	L10V, K20R, M36I, H69K, L89M
DR9	No	K103N	No	I13V, K20R, M36I, L63P, H69K, L89M/V, I93L
DR10	No	K101E	No	I13V, M36I, H69K, L89M
DR11	No	K101E	No	I13V, G16E, M36I, D60E, H69K, L89M, I93L
DR12	No	No	No	L10V, K20R, M36L, M46I, L63P, H69K, L89M, I93L
DR13	No	No	No	L10M, I13V, M36I, M46L, L63P, H69K, L89M, I93L
DR14	No	No	No	I13V, M36I, M46I, L63P, H69K, L89M

เมื่อแปลผลจากตำแหน่งการกลายพันธุ์ที่ตรวจพบต่อการเกิดการดื้อยาต้านไวรัสแต่ละชนิดตาม guideline ของวิธี Truegene ในกลุ่มผู้ป่วยที่กินยาต้านไวรัส 6 ราย พบเชื้อเอชไอวีดื้อยาต้านไวรัสในกลุ่ม NRTIs เฉพาะต่อยา 3TC (และ FTC) จำนวน 4 ราย ส่วนยาต้านไวรัสในกลุ่ม NNRTIs พบการดื้อต่อยา NVP 6 ราย และ EFV 2 ราย แต่ไม่พบการดื้อยาในกลุ่ม PIs ในกลุ่มผู้ป่วยที่ไม่ได้กินยาต้านไวรัส 8 ราย ไม่พบการดื้อยาต้านไวรัสในกลุ่ม NRTIs แต่พบการดื้อยาต้านไวรัสในกลุ่ม NNRTIs 5 ราย โดยดื้อต่อยา NVP 5 ราย และEFV 2 ราย สำหรับยาต้านไวรัสในกลุ่ม PIs พบผู้ป่วยที่ดื้อต่อยา IDV 3 ราย และ APV/FPV ดังรายละเอียดในตารางที่ 4

ตารางที่ 4 ผลการตรวจหาการดื้อต่อยาต้านไวรัสใน ก. กลุ่ม NRTIs และ NNRTIs และ ข. กลุ่ม PIs ในผู้ป่วยเอดส์/ผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่กินยาต้านไวรัส 6 ราย และที่ไม่ได้กินยาต้านไวรัส 8 ราย ที่มีปริมาณไวรัส > 1,000 copies/ml

ก. การดื้อต่อยาต้านไวรัสในกลุ่ม NRTIs และ NNRTIs

การดื้อต่อยาต้านไวรัส	กลุ่ม NRTIs						กลุ่ม NNRTIs	
	AZT	ddI	3TC, FTC	d4T	ABC	TDF	NVP	EFV
ผู้ป่วยที่กินยาต้านไวรัส								
Resistance	0	0	4	0	0	0	6	2
ผู้ป่วยที่ไม่ได้กินยาต้านไวรัส								
Resistance	0	0	0	0	0	0	5	2

ข. การดื้อต่อยาต้านไวรัสในกลุ่ม PIs

การดื้อต่อยาต้านไวรัส	กลุ่ม PIs									
	SQV/r	IDV	IDV/r	NFV	APV/ FPV	APV/r or FPV/r	LPV/r	ATV	ATV/r	TPV/r
ผู้ป่วยที่กินยาต้านไวรัส										
Resistance	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
ผู้ป่วยที่ไม่ได้กินยาต้านไวรัส										
Resistance	0	3	0	0	3	0	0	0	0	0

ผลการตรวจหาการดื้อต่อยาต้านไวรัสแต่ละกลุ่มในผู้ป่วยเอดส์/ผู้ติดเชื้อเอชไอวี ที่กินยาต้านไวรัส 7 ราย และที่ไม่ได้กินยาต้านไวรัส 160 ราย ที่มีปริมาณไวรัส > 1,000 copies/ml สรุปได้ดังแสดงในตารางที่ 5 โดยผู้ป่วยที่กินยาต้านไวรัส 7 ราย มีการดื้อต่อยาต้านไวรัสกลุ่ม NNRTIs อย่างเดียว 2 ราย ดื้อต่อยาต้านไวรัสทั้งในกลุ่ม NRTIs และ NNRTIs 4 ราย และไม่ดื้อยาต้านไวรัสทุกกลุ่ม 1 ราย ผู้ป่วยที่ไม่ได้กินยาต้านไวรัส 160 ราย มีการดื้อต่อยาต้านไวรัสกลุ่ม NNRTIs อย่างเดียว 5 ราย ดื้อต่อยาต้านไวรัสกลุ่ม PIs อย่างเดียว 3 ราย และไม่ดื้อยาต้านไวรัสทุกกลุ่ม 152 ราย

ตารางที่ 5 สรุปผลการตรวจหาการดื้อต่อยาต้านไวรัสแต่ละกลุ่ม ในผู้ป่วยเอดส์/ผู้ติดเชื้อเอชไอวี ที่ได้รับการรักษา 7 รายและที่ไม่ได้รับการรักษา 160 ราย ที่มีปริมาณไวรัส > 1,000 copies/ml

การดื้อต่อยาต้านไวรัส	ผู้ป่วยที่รักษาด้วยยาต้านไวรัส	ผู้ป่วยที่ไม่ได้รักษาด้วยยาต้านไวรัส
ดื้อต่อยาต้านไวรัสเฉพาะกลุ่ม NRTIs	0	0
ดื้อต่อยาต้านไวรัสเฉพาะกลุ่ม NNRTIs	2	5
ดื้อต่อยาต้านไวรัสเฉพาะกลุ่ม PIs	0	3
ดื้อต่อยาต้านไวรัสกลุ่ม NRTIs + NNRTIs	4	0
ไม่มีการดื้อต่อยาต้านไวรัสทุกกลุ่ม	1	152
รวม	7	160

เมื่อคำนวณค่าร้อยละของผู้ป่วยเอดส์/ผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่ดื้อต่อยาต้านไวรัส โดยเทียบกับกลุ่มผู้ป่วยที่กินยาต้านไวรัสในระยะเวลาเดียวกัน หรือกลุ่มผู้ป่วยที่ไม่ได้กินยาต้านไวรัส พบว่ากลุ่มผู้ป่วยที่กินยาต้านไวรัสนาน >6

เดือน- 1 ปี พบมีการดื้อยาต้านไวรัสสูงสุดร้อยละ 3.4 (2/58) รองลงมาคือกลุ่มผู้ป่วยที่กินยาต้านไวรัสนาน >3 ปี พบการดอื้ ยาตฎ นไวรัส รอ้ ยละ 2.7 (3/113) ส่วนกลุ่มผู้ป่วยที่กินยาต้านไวรัสนาน >2-3 ปี พบการดื้อยาต้านไวรัส ร้อยละ 1.4 (1/69) สำหรับกลุ่มผู้ป่วยที่ไม่ได้กินยาต้านไวรัส พบมีการดื้อยาต้านไวรัส สูงถึงร้อยละ 4.3 (8/183) โดยสรุปจากการศึกษาครั้งนี้พบการดื้อยาต้านไวรัสเฉลี่ยร้อยละ 2.9 (14/475) ในกลุ่มผู้ป่วยทั้งหมด ดังแสดงในตารางที่ 6

ตารางที่ 6 จำนวนและค่าร้อยละของผู้ป่วยเอดส์/ผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่ตรวจพบการดื้อยาต้านไวรัส เมื่อจำแนกกลุ่มผู้ป่วยตามระยะเวลาการกินยาต้านไวรัส หรือไม่ได้กินยาต้านไวรัส

กลุ่มผู้ป่วย	จำนวนผู้ป่วย ที่ดื้อยาต้านไวรัส	ร้อยละของผู้ป่วยที่ดื้อยาต้านไวรัสเทียบกับ ผู้ป่วยที่กินยาต้านไวรัส ในระยะเวลาเดียวกัน หรือไม่ได้กินยาต้านไวรัส
กินยาต้านไวรัสนาน >6 เดือน - 1 ปี	2	3.4 (2/58)
กินยาต้านไวรัสนาน >1-2 ปี	0	0 (0/52)
กินยาต้านไวรัสนาน >2-3 ปี	1	1.4 (1/69)
กินยาต้านไวรัสนาน >3 ปี	3	2.7 (3/113)
รวม	6	2.0 (6/292)
ไม่ได้กินยาต้านไวรัส	8	4.3 (8/183)
รวมทั้งสิ้น	14	2.9 (14/475)

บทที่ 5
สรุปผลและวิจารณ์

การเฝ้าระวังการดื้อยาต้านไวรัสของเชื้อเอชไอวีในการศึกษาครั้งนี้ ได้เก็บตัวอย่างเลือดจากผู้ป่วยเอดส์/ผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่กินยาต้านไวรัส จาก 18 จังหวัดในทุกภาคของประเทศไทย จำนวนทั้งสิ้น 493 ราย แยกเป็นผู้ป่วยที่กินยาต้านไวรัสนาน > 6 เดือน - > 3 ปี จำนวน 295 ราย และผู้ป่วยที่ไม่ได้กินยาต้านไวรัส จำนวน 198 ราย ในกลุ่มผู้ป่วยที่กินยาต้านไวรัส พบว่ามี 7 ราย มีปริมาณไวรัสในพลาสมา > 1,000 copies/ml และมีพลาสมาเพียงพอที่จะตรวจหาการดื้อยาต้านไวรัสต่อไปได้สามารถตรวจพบการดื้อยาต้านไวรัสได้ในผู้ป่วย 6 ราย โดยพบการกลายพันธุ์ในตำแหน่ง M184V ได้สูงสุด (4/6) ทำให้เกิดการดื้อต่อยา 3TC มากที่สุด ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาอื่น ๆ ที่ผ่านมา[51-54] สำหรับการกลายพันธุ์ที่ส่งผลต่อการดื้อยาต้านไวรัสกลุ่ม NNRTIs ตรวจพบตำแหน่งการกลายพันธุ์ได้เฉพาะตำแหน่ง K103N, Y181C/I และ G190A และพบผู้ป่วยที่ดื้อต่อยา NVP และ EVF จำนวน 6 และ 2 ราย ตามลำดับ การกลายพันธุ์ในส่วนของยีน Protease ตรวจพบได้หลายตำแหน่งในผู้ป่วยทั้ง 6 ราย แต่ไม่ส่งผลให้เกิดการดื้อยากลุ่ม PIs ในกลุ่มผู้ป่วยที่ไม่ได้กินยาต้านไวรัส พบว่ามีผู้ป่วย 12 และ 11 ราย ที่มีปริมาณไวรัสใน พลาสมา <40 และ 40 - 1,000 copies/ml ตามลำดับ ผลดังกล่าวอาจจะเกิดจากปัญหาในการเก็บเลือดตัวอย่างและการขนส่งตัวอย่างพลาสมาในสภาวะไม่เหมาะสมจึงทำให้ปริมาณไวรัสในพลาสมาลดต่ำลงมากอย่างที่ไม่ควรจะเป็น ผู้ป่วยที่ไม่ได้กินยาต้านไวรัส 160 ราย มีปริมาณไวรัสในพลาสมา > 1,000 copies/ml และมีพลาสมาเพียงพอที่จะตรวจหาการดื้อยาต้านไวรัสต่อไปได้ ผลการตรวจการดื้อยาต้านไวรัสในผู้ป่วยที่ไม่ได้กินยาต้านไวรัส 160 ราย ดังกล่าว พบว่ามีเพียง 8 ราย ที่มีการกลายพันธุ์ที่ส่งผลให้เกิดการดื้อต่อยาต้านไวรัส เฉพาะในกลุ่ม NNRTIs และ PIs การกลายพันธุ์ที่ส่งผลต่อการดื้อยาต้านไวรัสกลุ่ม NNRTIs ตรวจพบการกลายพันธุ์ได้ในตำแหน่ง A98G K101E, K103N, Y181C และ Y188H และพบผู้ป่วยที่ดื้อต่อยา NVP และ EVF จำนวน 5 และ 2 รายตามลำดับ สำหรับการกลายพันธุ์ในส่วนของยีน Protease ตรวจพบได้หลายตำแหน่งในผู้ป่วยทั้ง 8 ราย แต่มีเพียง 3 รายที่มีการดื้อยาในกลุ่ม PIs โดยดื้อต่อยา IDV และ APV/FPV

โดยสรุป จากการศึกษาเฝ้าระวังเชื้อเอชไอวีที่ดื้อยาต้านไวรัสในครั้งนี้ ตรวจพบว่ากลุ่มผู้ป่วยเอดส์/ผู้ติดชื้อเอชไอวีที่รักษาด้วยยาต้านไวรัส มีอัตราการดื้อต่อยาต้านไวรัสเฉลี่ย ร้อยละ 2.0 (6/295) โดยกลุ่มผู้ป่วยที่กินยาต้านไวรัสนาน > 6 เดือน - 1 ปี มีอัตราการดื้อยาต้านไวรัสสูงสุดร้อยละ 3.3 (2/59) และพบการดื้อต่อยาต้านไวรัสในกลุ่ม NRTIs และ/หรือ NNRTIs เท่านั้นซึ่งมีอัตราการดื้อต่อยาต้านไวรัสต่ำกว่าการศึกษาในปีพ.ศ.2551 ที่ผ่านมา[54] ส่วนในกลุ่มผู้ป่วยเอดส์/ผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่ไม่ได้รักษาด้วยยาต้านไวรัส มีอัตราการดื้อต่อยาต้านไวรัสร้อยละ 4 (8/198) โดยมีการดื้อต่อยาต้านไวรัสในกลุ่ม NRTIs หรือ PIs ผลการศึกษานี้ได้ผลเช่นเดียวกับการศึกษาอื่นในปี 2008 ในกลุ่มผู้ติดเชื้อที่ไม่เคยได้รับการรักษาด้วยยาต้านไวรัส (ARV-naive patients) ในกรุงเทพฯ ซึ่งตรวจพบอัตราการดื้อต่อยาต้านไวรัสร้อยละ 4 (6/151) โดยมีการดื้อต่อยาต้านไวรัสในกลุ่ม NRTIs และ NNRTIs [55] โดยรวมแล้วการศึกษานี้พบการดื้อต่อยาต้านไวรัสในกลุ่มผู้ป่วยทั้งหมดเฉลี่ยร้อยละ 2.8 (14/493)

เนื่องจากปัจจุบันประเทศไทยมีการใช้ยาต้านไวรัสอย่างกว้างขวาง มีผู้ป่วยเอดส์/ผู้ติดเชื้อเอชไอวีจำนวนมากกว่า สองแสนรายได้รับการรักษาด้วยยาต้านไวรัสและจะต้องมีการใช้ยาต้านไวรัสต่อเนื่องตลอดไป การเฝ้าระวังการดื้อยาต้านไวรัสของเชื้อเอชไอวีในกลุ่มผู้ป่วยที่กินยาต้านไวรัสจึงเป็นสิ่งที่มีความจำเป็นอย่างยิ่ง การเกิดเชื้อเอชไอวีดื้อยาต้านไวรัสในผู้ป่วยที่รักษาด้วยยาต้านไวรัสสูตรพื้นฐานที่มีราคาถูก จะต้องมีการเปลี่ยนแปลงสูตร

ยาต้านไวรัสที่เหมาะสมซึ่งมีราคาสูงขึ้นมาก ทำให้สิ้นเปลืองงบประมาณอย่างมาก หากอัตราการเกิดเชื้อดื้อยาต้านไวรัสเกิดขึ้นสูงต่อเนื่องทุกปี ในที่สุดก็จะไม่มีงบประมาณเพียงพอในการดูแลรักษาผู้ป่วยเอดส์/ผู้ติดเชื้อเอชไอวีได้อย่างมีประสิทธิภาพ การเฝ้าระวังการดื้อยาต้านไวรัสของเชื้อเอชไอวีทั้งในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยาต้านไวรัส และไม่ได้รับการรักษาด้วยยาต้านไวรัสอย่างต่อเนื่องเป็นประจำ และครอบคลุมทุกภูมิภาคของประเทศ จะทำให้ได้ข้อมูลการเกิดเชื้อเอชไอวีดื้อยาต้านไวรัสที่ถูกต้องเป็นปัจจุบัน สามารถนำไปใช้ประโยชน์ในการวางแผน รองรับ แก้ไข และป้องกันปัญหาการเกิดเชื้อเอชไอวีดื้อยาต้านไวรัสในอนาคตอย่างมีประสิทธิภาพ

เอกสารอ้างอิง

1. กลุ่มโรคเอดส์ สำนักโรคเอดส์ วัณโรคและโรคติดต่อทางเพศสัมพันธ์. วิเคราะห์สถานการณ์โรคเอดส์ในประเทศไทย (รายงาน ณ วันที่ 31 สิงหาคม 2553). http://www.aidsthai.org/uploads/files/123.pdf.
2. Tiyou A, Belachew T, Alemseged F, Biadgilign S. Predictors of adherence to antiretroviral therapy among people living with HIV/AIDS in resource-limited setting of southwest Ethiopia. *AIDS Research and Therapy* 2010 (7), 7:39.
3. Calmy A, Pascual F, Ford N. HIV drug resistance. N Eng l J Med. 2004 ; 350:26:2720-1.
4. Chantratita W, Jenwitheesuk E, Watitpun C, Pongthanapisith V, Vibhagool A, Leechawengwong M, Sookpranee M, Apairatana A. Prevalence of HIV-1 polymerase gene mutations in pre-treated patients in Thailand. Southeast Asian J Trop Med Public Health. 2002; 33: 80-84.
5. Chokephaibulkit K, Chaisilwattana P, Vanprapar N, Phongsamart W, Sutthent R. Lack of resistant mutation development after receiving short-course Zidovudine plus lamivudine to prevent mother-to-child transmission. AIDS. 2005; 19: 1231-1233.
6. Auswinporn S, Jenwitheesuk E, Panburana P, Sirinavin S, Vibhagool A, Chantratita W. Prevalence of HIV-1 drug resistance in antiretroviral-naive pregnant Thai women. Southeast Asian J Trop Med Public Health. 2002;33: 818-821.
7. Jenwitheesuk E, Watitpun C, Vibhagool A, Chantratita W. Prevalence of genotypic HIV-1 drug resistance in Thailand, 2002. Ann Clin Microbiol Antimicrob. 2003; 2:4.
8. Sukasem C, Churdboonchart V, Chasombat S, Kohreanudom S, Watitpun C, Pasomsub E, Piroj W, Tiensuwan M, Chantratita W. Surveillance of genotypic resistance mutations in chronic HIV-1 treated individuals after completion of the National Access to Antiretroviral Program in Thailand. Infection. 2007;35: 81-88.
9. Sungkanuparph S, Sukasem C, Kiertiburanakul S, Pasomsub E, Chantratita W. Emergence of HIV-1 drug resistance mutations among antiretroviral-naïve HIV-1-infected patients after rapid scaling up of antiretroviral therapy in Thailand. J Int AIDS Soc. 2012; 15:12.
10. Manosuthi W, Thongyen S, Nilkamhang S, Manosuthi S, Sungkanuparph S. HIV-1 drug resistance-associated mutations among antiretroviral-naive Thai patients with chronic HIV-1 infection. J Med Virol. 2013; 85: 194-199.
11. สมนึก สังฆานุภาพ. การดื้อยาต้านเอชไอวีหลักการพื้นฐานและการใช้ทางคลินิก. กรุงเทพฯ: สำนักพิมพ์หมอชาวบ้าน; 2551.

12. Oette M, Kaiser R, Daumer M, etal Primary drug-resistance in HIV-positive patients on initiation of first-line antiretroviral therapy in Germany. Eur J Med Res. 2004 May 28;9(5):273-8.
13. สำนักโรคเอดส วัณโรคและโรคติดต่อทางเพศสัมพันธ. National ARV Drug Regimens ขอเสนอเพื่อการพัฒนาจากประสบการณ์การักษาผูติดเชื้อและผูป่วยเอดส์ที่ไมสามารถรับการรักษาดวยยาสูตรพื้นฐาน กรณีดื้อยาจำนวน 1,600 ราย. (พิมพ์ครั้งที่ 1). กรุงเทพฯ: โรงพิมพชุมนุมสหกรณ์การเกษตรแหงประเทศไทย, 2548. 39.
14. A.M. Brito1. “Antiretroviral resistance in individuals presenting therapeutic failure and subtypes of the human immunodeficiency virus type 1 in the Northeast Region of Brazil.” Poster ExhibitionTrack A - Resistance in Treatment-experienced Patients, XVII INTERNATIONAL AIDS CONFERENCE. , Mexico City, 3-8 August 2008.
15. Vazquez-Valls E. “Antiretroviral drug resistance in patiens with HAART from western and center regions of Mexico.” [ระบบออนไลน์]. แหล่งที่มา http://www .gateway.nlm.nih. gov /MeetingAbstracts/102276704.html.(2004)
16. Tanuri A. “Prevalence of mutations related to HIV-1 antiretroviral resistance in Brazilian patients failing HAART.” [ระบบออนไลน์]. แหลงที่มา http://www .Prevalence of mutations related to HIV-1 antiretro [J Clin Virol 2002] - PubMed Result.html (25 July 2002)
17. Bahia F. “Evaluation of the genotypic pattern of HIV-1 resistance in AIDS patients failing antiretroviral therapy.” [ระบบออนไลน์]. แหลงที่มา http://www .Evaluation of the genotypic pattern of HIV-1 resis [Braz J Infect Dis 2004] - PubMed Result.html (8 August 2004)
18. M.I. Figueroa. “RT mutations patterns associated with cross resistance to NRTI or NNRTI in samples of experienced HIV patients from Buenos Aires.” Poster Discussion Session TUPDA2 - Secondary Drug Resistance: Global Experience, XVII INTERNATIONAL AIDS CONFERENCE. , Mexico City, 3-8 August 2008.
19. de Echaguen. “Genotypic and phenotypic resistance patterns at virological failure in a simplification trial with nevirapine, efavirenz or abacavir. ” [ระบบออนไลน์]. แหลงที่มา http://www .cat.inist.fr/?aModele=afficheN&cpsidt=17334999.html. (2 September 2005)
20. Adje-Toure. “Prevalence of genotypic and phenotypic HIV-1 drug-resistant strains among patients who have rebound in viral load while receiving antiretroviral therapy in the UNAIDS-Drug Access Initiative in Abidjan, Cote d'Ivoire.” [ระบบออนไลน]. แหลงที่มา http://www.aidsonline.com/pt/re/aids/abstract.00002030-200317003-00007.htm (17July 2003)
21. ROUSSEAU Marie-Noelle. “Patterns of resistance mutations to antiretroviral drugs in extensively treated HIV-1-infected patients with failure of highly active antiretroviral

therapy.” [ระบบออนไลน์]. แหลงที่มาhttp://www.cat.inist.fr/?aModele=afficheN&cpsidt=14160169.html.(2001)

22. Garcia-Viejo MA. “Prevalence and pattern of genotypic resistance in a cohort of 500 patients starting triple antiretroviral therapy.” [ระบบออนไลน์]. แหลงที่มาhttp://www.gateway.nlm.nih.gov/MeetingAbstracts/102258707.html.(2002)

23. Mauro Zaccarelli. “Q151M-Mediated Multinucleoside Resistance: Prevalence, Risk Factors, and Response to Salvage Therapy.” [ระบบออนไลน]. แหลงที่มาhttp://www.journals.uchicago.edu/cgi-bin/resolve?CID31910.html.(2004)

24. Kolupajeva T. “HIV drug resistance tendencies in Latvia.” [ระบบออนไลน์]. แหลงที่มา http://www.HIV drug resistance tendencies in Latvia [Cent Eur J Public Health 2008] – PubMed Result.html(16 September 2008)

25. A. Ndjoyi-Mbiguino. “Transversal study of antiretroviral-drug resistance in African HIV-1 infected patients in Libreville, Gabon.” Poster Discussion Session TUPDA2 – Secondary Drug Resistance: Global Experience, XVII INTERNATIONAL AIDS CONFERENCE., Mexico City, 3-8 August 2008.

26. DM Tebit. “HIV Drug Resistance Pattern Among HAART-Exposed Patients With Suboptimal Virological Response in Ouagadougou, Burkina Faso.” [ระบบออนไลน]. แหลงที่มา http://.www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18667925.html.(1 September 2008)

27. L. Liao1. “HIV drug resistance in treated patients: a national cross-sectional survey in China” Oral Abstract Session TUAA03 - Drug Resistance Surveillance in Treatment Experiences, XVII INTERNATIONAL AIDS CONFERENCE. , Mexico City, 3-8 August 2008.

28. J. Tanuma. “Drug resistance mutations in patients with CRF01_AE HIV-1 failing antiretroviral therapy in Hanoi, Vietnam.” Poster Exhibition Track A - Resistance in Treatment-experienced Patients, XVII INTERNATIONAL AIDS CONFERENCE. , Mexico City, 3-8 August 2008.

29. M.L. Ekstrand. “Adherence, virologic failure and major mutations - need for 2nd line HAART in India” Poster Exhibition Track A - Resistance in Treatment-experienced Patients, XVII INTERNATIONAL AIDS CONFERENCE., Mexico City, 3-8 August 2008.

30. J. Tanuma. “Drug resistance mutations in patients with CRF01_AE HIV-1 failing antiretroviral therapy in Hanoi, Vietnam” Poster Exhibition Track A - Resistance in Treatment-experienced Patients, XVII INTERNATIONAL AIDS CONFERENCE., Mexico City, 3-8 August 2008.

31. Fiona C. Lampe. “Changes Over Time in Risk of Initial Virological Failure of Combination Antiretroviral Therapy: A Multicohort Analysis, 1996 to 2002.” [ระบบออนไลน์]. แหลงที่มา http:// www.Arch Intern Med.com.html. (Mar 2006; 166: 521 – 528)

32. F van Leth. “ First-line Therapy with Efavirenz or Nevirapine is Effective in Patients with Advanced HIV Infection, and the Incidence of Rash in the Nevirapine Group Is Significantly Higher in Women with Higher CD4 Counts.” [ระบบออนไลน์]. แหลงที่มา http:// www.hivandhepatitis.com/recent/women/032105_d.html. (21 March 2005)

33. เพียงทอง นรากร. “เภสัชจลนศาสตรของยา GPO-VIR .” [ระบบออนไลน์]. แหล่งที่มา http:// www.gpo.or.th/rdi/htmls/pharma_GPO-VIR.html. R&D Newsletter ปที่ 11 ฉบับที่ 4.(24 ตุลาคม 2551)

34. MediLexicon International Ltd. “Study Says HAART Slows HIV Progression to AIDS, But Success Threatened by Increasing Drug Resistance, U_K_ Agency Says.” [ระบบออนไลน์]. แหลงที่มา http:// www.Study Says HAART Slows HIV Progression to AIDS, But Success Threatened by Increasing Drug Resistance, U_K_ Agency Says.html.(30 July 2005)

35. B J Rudy . “Immune Reconstitution and Predictors of Virologic Failure in Adolescents Initiating HAART.” [ระบบออนไลน์]. แหลงที่มา http://www.liebertonline.com/doi/abs/10.1089/aid.2006.22.213.html. (1 March 2006)

36. Levy R. “Low two-year risk of virologic failure with first regimen HAART.” [ระบบออนไลน์]. แหล่งที่มา http://www.Low two-year risk of virologic failure with first regimen HAART.html. (4 Febuary 2001)

37. Y. Ma. “Virologic outcomes of the adult AIDS patients receiving highly active antiretroviral therapy in China”. Oral Abstract Session MOAB02 - Outcomes of ART, XVII INTERNATIONAL AIDS CONFERENCE. , Mexico City, 3-8 August 2008.

38. John G. “Antiretroviral Therapy: First-line Treatment and "Switch" Strategies CME/CE.” [ระบบออนไลน์]. แหล่งที่มา http://www.medscape.com/viewarticle/501641.html. (2005)

39. ถนอมศักดิ์ อเนกธนานนท. “ความปลอดภัยและประสิทธิผลของยาตานไวรัสในรูปเม็ดรวมซึ่งประกอบด้วยสตาวูดีน, ลามิวูดีนและเนวิราพีน (จีพีโอเวียร์) ในการรกษาผูปวยติดเชื้อเอชไอวีระยะโรคเอดสเต็มขั้นในประเทศไทย: ผลการศึกษาที่ 24 สัปดาห์.” [ระบบออนไลน์]. แหลงที่มา http://.www.mat.or.th/journal/files/Vol87_No7_760.pdf .html.(2004)

40. Ferrer. “Nevirapine-containing regimens in HIV-infected naive patients with CD4 cell counts of 200 cells/μl or less.” [ระบบออนไลน์]. แหลงที่มา http://.www.hivandhepatitis.com/recent/virologic/080904_b.html .(8 August 2004)

41. ศศิโสภิณ เกียรติบูรณกุล. “การตอบสนองทางไวรัสและทางภูมิต้านทานของสูตรยาตานไวรัสที่มีอีฟาไวเรนซระหว่างผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวีที่มีปริมาณซีดีสี่น้อยกว่า 100 เซลล/ลบ.มม.และ มากกวาหรือเทากับ 100 เซลล/ลบ.มม”. [ระบบออนไลน์]. แหลงที่มา http://.www.mat.or.th/journal/files/Vol89_No9_1381.pdf.html.(2002)

42. Seyler C. “Impact of genotypic drug resistance mutations on clinical and immunological outcomes in HIV-infected adults on HAART in West Africa.” [ระบบออนไลน์]. แหลงที่มา

http://.www. Impact of genotypic drug resistance mutations on clinical and immunological outcomes in HIV-infected adults on HAART in West Africa.html. (31 May 2007)

43. Caroline A Sabin. “Treatment exhaustion of highly active antiretroviral therapy (HAART) among individuals infected with HIV in the United Kingdom: multicentre cohort study.” [ระบบออนไลน์]. แหลงที่มา http://www.bmj.com/cgi/content/abstract/330 /7493/695.html. (26 March 2005)

44. P. Jagannathan1. “Pharmacist-managed adherence support and its impact on viral load suppression and CD4 count.” Oral Abstract Session WEAB03 - Adherence and Medicines (ARVs) Management, XVII INTERNATIONAL AIDS CONFERENCE. , Mexico City, 3-8 August 2008.

45. Ferradini L. “Positive outcomes of HAART at 24 months in HIV-infected patients in Cambodia.” [ระบบออนไลน์]. แหลงที่มา http://www.ncbi.nlm.nih.gov/ pubmed/ 18090277.html. (24 January 2008)

46. ศรชนก สุทาวัน. การศึกษาผลการรักษาผูติดเชื้อและผู้ปวยเอดส์ด้วยยาต้านไวรัสสามชนิดพร้อมกันในโรงพยาบาลศรีสะเกษ. รายงานการวิจัยโรงพยาบาลศรีสะเกษ.

47. ลลิดา ชานนท. “การประเมินผลโครงการการเขาถึงบริการยาตานไวรัสเอชไอวีระดับชาติสำหรับผูติดเชื้อ/ผูปวยเอดส์จังหวัดกาญจนบุรีป 2547-2549.”[ระบบออนไลน]. แหลงที่มา http://pubnet.moph.go.th/readabstract.php?abstractid=1892&filename1=hto/vol15no4/EVALUATI.PDF.(2549)

48. Temesgen Z. “Risk factors for virologic failure in a cohort of HIV patients receiving highly active antiretroviral therapy (HAART).” [ระบบออนไลน์]. แหลงที่มา http://www.gateway.nlm.nih.gov/MeetingAbstracts/102228390.html.(1998)

49. โอภาส การย์กวินพงศ์. “การดื้อยาของเชื้อเอชไอวีภายหลังการรักษาด้วยยาต้านไวรัสจังหวัดอุบลราชธานี.” [ระบบออนไลน์]. แหล่งที่มา http://www.salt.dpc7.net/oldsite/resrarch_moph/Arv_resis_opart.doc.html.(2548)

50. สมนึก สังฆานภาพุ . “การดื้อต่อยาในผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวีที่ลมเหลวจากสูตรยา d4T/3TC/NVP.” [ระบบออนไลน์]. แหล่งที่มา http://www.idthai.org/Publication/pdf/Vol21-2/ Abstract%2021-2.pdf.html.(2547)

51. Sutthent R, Arworn D, Surapol Kaoriangudom S, et al. HIV-1 drug resistance in Thailand: Before and after National Access to Antiretroviral Program. J Clin Virol 2005; 34: 272-6.

52. Sukasem C, Churdboonchart V, Chasombat S, et al. Surveillance of genotypic resistance mutations in chronic HIV-1 treated individuals after completion of the National Access to Antiretroviral Program in Thailand. Infection 2007; 35: 81-8.

53. วสันต์ จันทราทิตย์. บทที่ 3 การระบาดของเชื้อเอชไอวี และการติดตามอุบัติการณ์การเกิดเชื้อดื้อยาต้านไวรัสในประเทศไทย ด้วยเทคนิคอณูชีววิทยาและชีวสารสนเทศ. ในการเพิ่มประสิทธิภาพการรักษาผู้ติดเชื้อเอชไอวีด้วยเทคโนโลยีอณูชีววิทยาชีวสารสนเทศ และเภสัชพันธุศาสตร์. บริษัทกราฟฟิคฮัท จำกัด 2550.
54. ศักดิ์ชัย เดชตรัยรัตน์. รายงานเรื่อง การเฝ้าระวังการดื้อยาต้านไวรัสของเชื้อเอชไอวีในกลุ่มผู้รับประทานยาต้านไวรัสในประเทศไทย. เสนอต่อสำนักโรคเอดส์ วัณโรค และโรคติดต่อทางเพศสัมพันธ์ กรมควบคุมโรค กระทรวงสาธารณสุข. 1 กุมภาพันธ์ 2551.
55. Apisarnthanarak A and Mundy LM. Antiretroviral Drug Resistance among Antiretroviral-Naive Individuals with HIV Infection of Unknown Duration in Thailand. Clin Infect Dis 2008; 46: 1629-30.

ภาคผนวก

แบบเก็บข้อมูลการเฝ้าระวังการดื้อยาในผู้ติดเชื้อเอชไอวีและผู้ป่วยเอดส์

วันที่ลงข้อมูล.....
รหัสผู้ป่วย.....
โรงพยาบาล.....
จังหวัด.....

1.ข้อมูลเกี่ยวกับผู้ป่วย

1.1 เพศ ☐ชาย ☐ หญิง

1.2 อายุ.....

1.3 อาชีพ ☐ นักเรียน/นักศึกษา ☐ค้าขาย/ธุรกิจส่วนตัว ☐ พนักงานบริษัท
☐ รับจ้างทั่วไป ☐ รับราชการ/รัฐวิสาหกิจ ☐ เกษตรกร
☐ แม่บ้าน/พ่อบ้าน ☐ อื่นๆ (โปรดระบุ) .....

1.4 สถานะภาพการสมรส

☐ โสด ☐ สมรส ☐ ม่าย/หย่าร้าง

<u>กรณีมีคู่</u> คู่ของท่านได้รับยาต้านไวรัส ☐ ไม่ได้รับ ☐ ได้รับยาต้านไวรัส ระบุ.....

1.5 ประวัติการติดเชื้อ

☐ จากการใช้สารเสพติด ☐ จากเพศสัมพันธ์ ☐ อื่น ๆ ระบุ.....

2.การรักษาด้วยยาต้านไวรัส

☐ ยังไม่ทานยาต้านไวรัส
☐ ทานยาต้านไวรัสแล้ว ระบุ

ชนิดยาต้านไวรัส ☐ GPO-VIR ☐ อื่น ๆ ระบุ..... ☐ วันที่เริ่มรับยา.....

<u>ระยะเวลาที่เริ่มรับยาจนถึงปัจจุบัน</u>	**<u>ชนิดยาต้านไวรัส</u>**	
☐ มากกว่า 6 เดือน-1 ปี	☐ GPO-VIR	☐ อื่น ๆ ระบุ.....
☐ มากกว่า 1-2 ปี	☐ GPO-VIR	☐ อื่น ๆ ระบุ.....
☐ มากกว่า 2-3 ปี	☐ GPO-VIR	☐ อื่น ๆ ระบุ.....
☐ มากกว่า 3 ปี	☐ GPO-VIR	☐ อื่น ๆ ระบุ.....

3.ความสม่ำเสมอในการรับประทานยาต้านไวรัสเอดส์ ในระยะ 1 เดือนที่ผ่านมา

3.1 จำนวนครั้งที่ผู้ป่วยเคยลืมรับประทานยาต้านไวรัสเอดส์

( ) ไม่เคย ( ) น้อยกว่าหรือเท่ากับ 3 ครั้ง ( ) มากกว่า 3 ครั้ง (.....ครั้ง)

3.2 จำนวนครั้งที่ผู้ป่วยรับประทานยาคลาดเคลื่อนจากเวลาที่ต้องรับประทานกว่า 30 นาที

( ) ไม่เคย ( ) น้อยกว่าหรือเท่ากับ 3 ครั้ง ( ) มากกว่า 3 ครั้ง (.....ครั้ง)

3.3 ประเมินความสม่ำเสมอและความต่อเนื่องของการรับประทานยาโดยเจ้าหน้าที่

☐ ดี ☐ ไม่ดี

4. **เกิดโรคติดเชื้อฉวยโอกาสใหม่ คือ**

4.1.....

4.2.....

5. ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการย้อนหลัง

CD4

ครั้งที่	วันที่ตรวจ	ผลการตรวจ
1	...../...../25.....	.....cells/mm^3(.....%)
2	...../...../25.....	.....cells/mm^3(.....%)
3	...../...../25.....	.....cells/mm^3(.....%)

ข้อแนะนำการส่งตรวจ

จำนวนตัวอย่าง เก็บตัวอย่างจากผู้มารับบริการระหว่างเดือนมกราคม-มีนาคม 2553 โดย

- เก็บจากผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่ยังไม่ได้ทานยาต้านไวรัส จำนวน 10 ราย
- ผู้ที่ทานยาต้านไวรัสมาแล้ว 6 เดือน จำนวน 20 ราย

การเก็บและส่งตัวอย่างเลือดสำหรับการตรวจปริมาณไวรัสและการดื้อยา

- เจาะเก็บเลือดในหลอด EDTA จุกสีม่วง (6 ml.)
- เขียนชื่อ หมายเลขรหัส ที่หลอดเก็บเลือด และในใบเก็บข้อมูล
- ปั่นแยกพลาสมาภายใน 6 ชม. ดูดเก็บในหลอดเก็บพลาสมา 2 หลอด โดยใช้อุปกรณ์ที่ปราศจากเชื้อ (sterile) เก็บไว้ในตู้เย็น 4 °c 24-48 ชม. นำส่งห้องปฏิบัติการ**โดยการแช่เย็น** (ห้ามแช่แข็ง)
- บรรจุใส่กล่องส่งรถทัวร์ ให้จ่าหน้าดังนี้

  ผศ.ศักดิ์ชัย เดชตรัยรัตน์

  คณะเทคนิคการแพทย์

  มหาวิทยาลัยเชียงใหม่ จ.เชียงใหม่

  เมื่อส่งให้โทรแจ้งหมายเลขรถทัวร์ สถานที่รับตัวอย่าง ที่เบอร์ 0896375993(อ.ศักดิ์ชัย) หรือ 0819227272 (สุรพล)